



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

“Efecto de un programa de ejercicio dinámico sobre los marcadores
inflamatorios y calidad de vida en mujeres con artritis reumatoide”

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

Doctora en Ciencias

PRESENTA:

Mariel Lozada Mellado

TUTORA

Dra. Lilia Castillo Martínez
Instituto Nacional de Ciencias Médicas Nutrición Salvador Zubirán

COMITÉ TUTORAL:

Dr. Luis Llorente
Instituto Nacional de Ciencias Médicas Nutrición Salvador Zubirán
Dra. Guadalupe García De la Torre
Facultad de Medicina, UNAM

RESPONSABLE DEL CAMPO DISCIPLINARIO

Dra. Patricia Clark Peralta

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A la Dra. Lilia por su paciencia y dedicación; a mis padres por su apoyo incondicional; a Manuel y Midori, es el resultado de nuestro esfuerzo; a todas las pacientes esto es por y para ustedes.

Contenido

RESUMEN	7
MARCO TEÓRICO	9
Artritis reumatoide	9
Definición.....	9
Epidemiología.....	9
Criterios diagnósticos	9
Clasificación funcional.....	10
Capacidad funcional	11
Actividad de la enfermedad	11
Calidad de vida.....	12
Fisiopatología.....	13
Tratamiento	16
Tratamiento farmacológico.....	16
Tratamiento no farmacológico.....	19
Intervención nutricional.....	19
Ejercicio	21
Efectos del ejercicio en la inflamación	22
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	24
Efectos del ejercicio sobre función física, fuerza y marcadores de inflamación en AR.....	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	27
JUSTIFICACIÓN.....	28
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	29
OBJETIVOS.....	29
Objetivo general.....	29
Objetivos específicos	29
HIPÓTESIS.....	30
METODOLOGÍA	30
Tipo de Estudio	30
Tipo de muestreo.....	30
Población de Estudio	30
Tamaño de muestra	30
Criterios de Selección	31
Criterios de Inclusión	31

Criterios de Exclusión	31
PROCEDIMIENTO	32
Intervención	33
Grupo ejercicio dinámico	33
Grupo control	37
Evaluación clínica	37
Antropometría	37
Fuerza muscular	38
Dieta	38
Evaluación Reumatológica	38
Determinación de los marcadores de inflamación	38
Medición de calidad de vida	40
MODELO CONCEPTUAL	41
CONCEPTUALIZACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	41
CONSIDERACIONES ÉTICAS	45
RESULTADOS	46
DISCUSIÓN	53
CONCLUSIÓN	56
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
ANEXOS	62
Hoja de recolección de datos	62
Consentimiento informado	70
Productos de investigación obtenidos durante el doctorado	79

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Criterios de clasificación de la AR por la ACR y la EULAR (2011).....	10
Tabla 2. Clasificación funcional de la AR por la ACR.	10
Tabla 3. Clasificación de la Actividad de la enfermedad medida por DAS28.	11
Tabla 4. Efectos del ejercicio sobre marcadores de inflamación en pacientes con AR.....	24
Tabla 5. Efectos del ejercicio sobre calidad de vida en pacientes con AR.	26
Tabla 6. Programa de ejercicio dinámico.	36
Tabla 7. Características basales de los grupos de estudio.....	47
Tabla 8. Características basales de la dieta por grupo de estudio.	48
Tabla 9. Comparación de las características basales de los sujetos que finalizaron el seguimiento con aquellos que no terminaron.	49
Tabla 10. Puntajes de calidad de vida basales y porcentajes de cambio después de 6 meses de intervención en calidad de vida.	50
Tabla 11. Concentraciones de los marcadores inflamatorios basales y porcentajes de cambio después de 6 meses de intervención en calidad de vida.	52
Figura 1. Distribución de las articulaciones afectadas por la AR.....	12
Figura 2. Fisiopatología de la artritis reumatoide.....	15
Figura 3. Esquema de una articulación afectada por AR.	15
Figura 4. Efecto fisiológico del ejercicio en la inflamación sistémica en sujetos sanos.....	23
Figura 5. Diagrama general del proyecto	33
Figura 6. Modelo conceptual de las variables del estudio.....	41
Figura 7. Diagrama de inclusión de pacientes.....	46

Lista de abreviaturas

AA , Ácido araquidónico	IL-10 , Interleucina 10
ACR , American College of Rheumatology	IL-18 , Interleucina 18
AIMS2-SF , Arthritis Impact Measurement Scales-Short Form	IL-1Ra , Antagonista del receptor de la interleucina 1
AINES , Antiinflamatorios no esteroideos	IL-2 , Interleucina 2
AR , Artritis reumatoide	IL-4 , Interleucina 4
ARAMIS , Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System	IL-6 , Interleucina 6
CVRS , Calidad de vida relacionada con la salud	IL-8 , Interleucina 8
DAS28 , Disease activity score 28	IL-1α , Interleucina 1 alfa
DEP , Programa de ejercicio dinámico	IMC , Índice de masa corporal
EPA , Ácido eicosapentaenoico	MCP-1 , Proteína quimioatrayente de monocitos 1
EULAR , European League Against Rheumatism	NHP , Perfil de salud de Nottingham
EVA , Escala visual análoga	PCR , Proteína c- reactiva
FARME , Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad	PEAR , Programa de ejercicios de alta resistencia
FC , Frecuencia cardiaca	PEBR , Programa de ejercicios de baja resistencia
GCSF , Factor estimulante de colonias de granulocitos	RAPIT , Programa de ejercicio de alta intensidad
HAQ , Health Assessment Questionnaire	RM , Rango de movimiento
IFNγ , Interferon gamma	RPmáx , Repetición máxima
IgG , Inmunoglobulina G	SF36 , Short form 36
IgM , Inmunoglobulina M	TH1 , Linfocitos T cooperadores de tipo 1
IL-1β , Interleucina 1 beta	TNF- β , Factor de necrosis tumoral BETA
	TNF- α , Factor de necrosis tumoral alfa
	VSG , Velocidad de sedimentación globular

RESUMEN

Antecedentes: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica autoinmune, de etiología desconocida que se caracteriza por la inflamación sistémica multifactorial. La inflamación crónica se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, la discapacidad prematura, y disminución de la esperanza de vida. El ejercicio físico ha demostrado mejorar la movilidad articular, la capacidad cardiovascular, la calidad de vida y atenuar la respuesta inmune en diversas poblaciones. Sin embargo, la información sobre el impacto en la población con artritis reumatoide es escasa. **Objetivo:** Evaluar el efecto de un programa de ejercicio dinámico impartido durante 6 meses sobre las concentraciones de los marcadores inflamatorios y la calidad de vida en mujeres con artritis reumatoide. **Metodología:** Ensayo clínico controlado aleatorizado en 66 mujeres con diagnóstico confirmado de artritis reumatoide de la consulta externa de reumatología, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Las pacientes fueron aleatorizadas en dos grupos: ejercicio dinámico y grupo control que recibió recomendaciones generales del departamento de fisioterapia. El desenlace de calidad de vida se evaluó por medio del cuestionario SF-36 y la determinación de marcadores inflamatorios se realizó por medio del ensayo Luminex, la IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , TNF- β , IL-1 α , e IL-10, ambos se evaluaron al inicio del estudio y a los 6 meses de la intervención. Para evaluar los cambios intragrupo se realizaron las pruebas de Wilcoxon o T de Student para muestras relacionadas, para evaluar los cambios entre los grupos se obtuvieron porcentajes de cambio y se compararon con las pruebas U de Mann-Whitney o t de Student para muestras independientes. **Resultados:** Se incluyeron 33 mujeres con AR en el grupo de ejercicio dinámico y 33 en el grupo control, con una media de edad de 50.5 \pm 11.1 años en el grupo de ejercicio dinámico y 47 \pm 11 en el grupo control. Ambos grupos tenía actividad baja de la enfermedad. Los grupos de estudio presentaron características

clínicas similares en la evaluación basal. Al finalizar el estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida en las dimensiones de función física, vitalidad, salud general y salud mental a favor del grupo de ejercicio dinámico. En cuanto a los cambios entre los grupos en los marcadores de inflamación, disminuyeron a favor del grupo de ejercicio dinámico la IL-1 α , IL-6, TNF- α TNF- β , no se encontraron diferencias en las concentraciones de los marcadores antiinflamatorios en ninguno de los grupos al finalizar el estudio. **Conclusión:** El ejercicio dinámico aumenta la calidad de vida y disminuye las concentraciones de marcadores proinflamatorios en mujeres con artritis reumatoide con actividad baja de la enfermedad.

MARCO TEÓRICO

Artritis reumatoide

Definición

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica y autoinmune, caracterizada por la inflamación de las articulaciones, dolor articular y la destrucción de las membranas sinoviales, lo que provoca discapacidad grave y mortalidad prematura.¹

Epidemiología

La AR, como la mayoría de las enfermedades autoinmunes, se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, en una proporción 3:1. Puede aparecer a cualquier edad, pero es más habitual entre los 40 y 70 años. Asimismo, la incidencia aumenta con la edad.²

La enfermedad se puede encontrar en cualquier región del mundo, afectando aproximadamente al 1% de la población global. Sin embargo, su prevalencia varía según del país y el área geográfica. En concreto en México, de acuerdo con un estudio realizado en 5 regiones de la república en una muestra de 19,213 individuos para calcular la prevalencia de enfermedades reumáticas, se encontró que la prevalencia de AR fue de 1.6% con un IC de (1.48 -1.78).^{2,3}

Criterios diagnósticos

Debido a la similitud en la clínica de la AR en etapas tempranas con otras enfermedades reumatológicas, el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR) desarrollaron criterios de diagnóstico que permite diferenciar la AR de alguna otra enfermedad. Cabe mencionar que para tener la certeza diagnóstica de AR deben considerarse dos años con la sintomatología ya que, como se mencionó, la similitud en etapas tempranas con otras enfermedades hace difícil el diagnóstico (Tabla 1).⁴

Tabla 1. Criterios de clasificación de la AR por la ACR y la EULAR (2011).

Población que debe ser evaluada:	
<ul style="list-style-type: none"> • Que tenga al menos una articulación con sinovitis evaluada clínicamente • Con sinovitis que no esté explicada por alguna otra causa 	
Criterios de clasificación para AR (una puntuación de 6/10 es necesaria para un diagnóstico definitivo de AR)	Puntuación
1.- Articulaciones comprometidas (inflamación y/o sensibilidad)	
<ul style="list-style-type: none"> • Al menos 1 articulación grande • 2 a 10 articulaciones grandes • 1 a 3 articulaciones pequeñas (con o sin articulaciones grandes) • 2 a 10 articulaciones pequeñas (con o sin articulaciones grandes) • > 10 articulaciones (con al menos 1 articulación pequeña) 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • 5
2.- Serología	
<ul style="list-style-type: none"> • FR y APAC negativo • FR o APAC ligeramente positivo • FR o APAC altamente positivo 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 2 • 3
3.- Fase aguda reactiva	
<ul style="list-style-type: none"> • PCR y VSG normales • PCR o VSG anormales 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1
4.- Duración de los síntomas	
<ul style="list-style-type: none"> • < 6 meses • ≥ 6 meses 	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1

Clasificación funcional

Existe otra clasificación de la ACR utilizada en los pacientes con AR que permite valorar a los pacientes de acuerdo con el estado funcional de la artritis (Tabla 2). Esta clasificación cada vez se utiliza menos debido a que la evaluación es inexacta y puede no reflejar el estado del paciente.⁴

Tabla 2. Clasificación funcional de la AR por la ACR.

Clase I	Completamente capaz de realizar actividades de la vida diaria (autocuidado, profesionales y pasatiempos)
Clase II	Capaz de realizar actividades de la vida diaria (autocuidado y profesional) con limitación para llevar a cabo actividades de pasatiempo)
Clase III	Capaz de realizar actividades de autocuidado con limitación para llevar a cabo actividades de autocuidado con limitación para llevar a cabo actividades profesionales y de pasatiempo
Clase IV	Limitación de realizar actividades de cualquier tipo

Capacidad funcional

Se han desarrollado una serie de cuestionarios auto aplicados para intentar cuantificar la capacidad funcional, siendo el más utilizado desde 1980 el Health Assessment Questionnaire (HAQ) adaptado por el Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System (ARAMIS) para aplicarlo en pacientes con AR. El HAQ es un instrumento que mide el índice de capacidad funcional y valora la discapacidad con 20 preguntas agrupadas en 8 categorías, que abarcan distintas actividades de la vida diaria, cada una se puntúa de 0 a 3 (0: sin discapacidad, 3: imposibilidad total).⁵ La importancia de este parámetro de valoración clínica radica es su asociación con mayor morbilidad y mortalidad y su sensibilidad al cambio a lo largo de la enfermedad.⁶

Actividad de la enfermedad

Para determinar el grado de actividad de la enfermedad se utilizan varios índices de clasificación, el más conocido es el elaborado por la ACR y la EULAR que se basa en la medición de disease activity score (DAS28) que toma en cuenta el recuento de 28 articulaciones donde se obtiene el número de articulaciones dolorosas e inflamadas, este número se relaciona con el nivel de proteína C- reactiva PCR, donde al final se obtiene un puntaje (Tabla 3).⁴

Tabla 3. Clasificación de la Actividad de la enfermedad medida por DAS28.

Puntaje	Clasificación
<3.2	Actividad baja
3.2 - <5.1	Actividad moderada
> 5.1	Actividad grave

La AR puede afectar cualquier articulación, aunque por lo general se encuentran afectadas las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y metatarsfalángicas,

así como las muñecas y rodillas (Figura 1). Las manifestaciones articulares y periarticulares incluyen inflamación y dolor a la palpación, rigidez matutina y el deterioro grave del movimiento.⁴

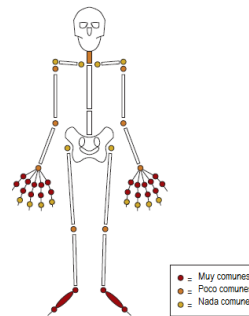


Figura 1. Distribución de las articulaciones afectadas por la AR.

La presentación clínica de la AR es diversa, el hallazgo más frecuente es el comienzo insidioso de dolor con inflamación simétrica de pequeñas articulaciones. En general se presentan síntomas como malestar, fatiga, pérdida de peso y fiebre.⁴

La rigidez matutina en y alrededor de las articulaciones, que dura al menos 1 hora antes de la mejoría máxima es un signo típico de la AR e indicador de la actividad de la enfermedad.⁴

Calidad de vida

Debido a las diversas afectaciones que se presentan tanto a nivel articular como sistémico la calidad de vida se ve mermada. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un concepto multidimensional, relacionado con el impacto individual de la enfermedad y su tratamiento, así como la capacidad funcional y la percepción del paciente en los roles sociales, físico y mentales. La AR es una enfermedad reumática asociada al deterioro en la función física y CVRS, afectando a diferentes grupos de edad y la mayoría de ellos en etapas productivas.⁶

Fisiopatología

Las manifestaciones clínicas de la AR se inician con la localización de los leucocitos en el tejido sinovial, que cuando son activados producen dolor e inflamación. Estos linfocitos producen mediadores proteicos que inician la inflamación, atraen a otras células inmunológicas al sitio, activan células resistentes y causan producción en exceso de tejido sinovial.⁷

Las células T llegan a las articulaciones a través del endotelio vascular hasta el tejido sinovial; se adhieren al lumen del vaso capilar por medio de moléculas de adhesión expresadas en las células endoteliales. Esto da como resultado la translocación de las células T hacia el líquido sinovial. Después de que estas células llegan a la sinovia interactúan con los macrófagos tisulares o sinoviocitos, como consecuencia se activan otros linfocitos T y se producen varias citocinas.^{7,8}

Estas alteraciones inmunológicas provocan la producción del factor reumatoide que es una inmunoglobulina M (IgM) que forma complejos inmunitarios al ser un anticuerpo contra la inmunoglobulina G (IgG). Las concentraciones elevadas del factor reumatoide se asocian con mayor gravedad de la enfermedad lo que resulta en un aumento de la inflamación al depositarse estos complejos en las articulaciones y activarse la vía del complemento.^{7,8}

La migración leucocitaria inicia con la expresión de moléculas de adhesión (L- selectina, CAM-1) en la superficie de los linfocitos. Esta adhesión permite que las células migren por la superficie interna de los capilares provocando que los leucocitos se adhieran cada vez más firmemente. Una vez que esto sucede, los leucocitos se adelgazan y migran hacia las uniones entre las células endoteliales, donde otros ligandos median la diapédesis hacia los tejidos. Los macrófagos utilizan un sistema similar para llegar hasta la membrana sinovial. Las citocinas contribuyen a la extravasación de los linfocitos, al alterar la expresión de las moléculas de adhesión como lo hace la IL-1 α y el TNF- α .^{7,9}

La membrana sinovial de los pacientes con AR está caracterizada por hiperplasia, aumento de la vascularización y un infiltrado de células inflamatorias principalmente linfocitos T CD4+ que median las reacciones de hipersensibilidad retardada, ayudan a la producción de anticuerpos y a la diferenciación de los linfocitos B.⁹

Los linfocitos T CD4+ se categorizan en dos tipos de funciones de acuerdo con las citocinas que producen. Los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (TH1) producen citocinas pro-inflamatorias como la IL-2, el interferón gama y el TNF- α , que median las reacciones de hipersensibilidad. Los linfocitos TH2 producen citocinas como la IL-4, la IL-6 y la IL-10 que se encargan de la diferenciación y activación de los linfocitos B.⁸

La inmunohistopatología de la sinovia al comienzo de la enfermedad presenta una reacción clásica. En el transcurso de la enfermedad los sinoviocitos A producen IL-1 β , TNF- α e IL-8, los cuales están ligados a la destrucción del cartílago y otros tejidos relacionados con las articulaciones. La IL-8 es la responsable de atraer a los neutrófilos. La IL-6 aumenta la resorción ósea y sus niveles se correlacionan con los niveles de PCR un indicador de la enfermedad.⁹

La IL-1 β induce la producción de metaloproteinasa que se relacionan con la destrucción del cartílago y junto con el TNF- α estimulan a las células mesenquimales, así como los fibroblastos sinoviales, osteoclastos y condrocitos; estas liberan metaloproteinasas las cuales son destructoras tisulares, además inhiben la producción de inhibidores de metaloproteinasas por los fibroblastos sinoviales, estas acciones son las que generan el daño en la articulación (Figura 2 y 3).⁶

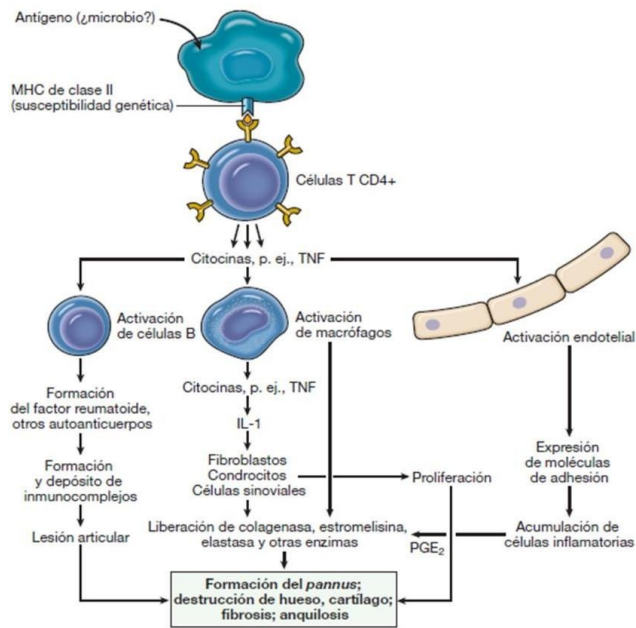


Figura 3. Fisiopatología de la artritis reumatoide.

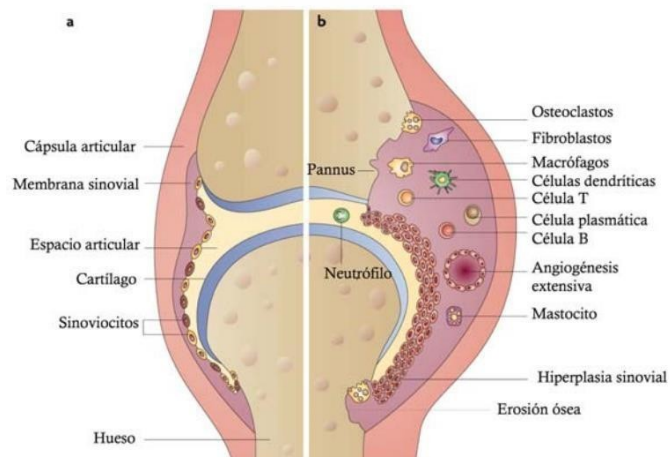


Figura 2. Esquema de una articulación afectada por AR.

Una de las consecuencias de la respuesta sistémica derivada de la inflamación del incremento en el gasto energético y el catabolismo de proteínas estructurales por el efecto de las citocinas inflamatorias es la caquexia reumatoide.

La AR se acompaña de una respuesta catabólica condicionando una pérdida de masa magra predominantemente a expensas de músculo esquelético, del tejido visceral y del sistema inmunológico, los cuales actúan como factores que comprometen el curso de la enfermedad, predisponen a mayor limitación funcional y a un incremento de la incidencia de morbilidades asociadas a la desnutrición.¹⁰

El estado nutricional de los pacientes se encuentra comprometido a pesar de una ingesta adecuada de nutrientes debido al aumento de requerimientos nutricionales por la

inflamación crónica, las dificultades físicas, la afectación articular mandibular, el deterioro de la masticación y la deglución así como las náuseas y pérdida del apetito secundaria a los tratamientos farmacológicos; es por ello que la valoración nutricional juega un papel muy importante en el manejo integral de estos pacientes con el fin de evitar la caquexia reumatoide que podría desencadenar complicaciones.^{11, 12}

Tratamiento

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de AR está enfocado en reducir el dolor y la inflamación, así como alterar el curso de la enfermedad, al disminuir la progresión del daño articular.⁹

Los objetivos del tratamiento son:

- Alivio del dolor
- Disminución de la inflamación
- Conservación de la capacidad funcional
- Resolución del proceso patológico
- Resolución de complicaciones extraarticulares

El tratamiento incluye frecuentemente una o varias de las siguientes medidas

- Analgésicos simples para reducir el dolor. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) reducen el dolor y la hipersensibilidad de las articulaciones, la rigidez matutina y la inflamación.
- La aplicación de esteroides disminuye los síntomas de sinovitis a corto plazo.
- Los fármacos antirreumáticos de acción lenta agentes modificadores de la enfermedad (FARME) como el metotrexato y la sulfasalazina reducen los síntomas de inflamación de la sinovitis, tales como el número de articulaciones inflamadas y sensibles, también pueden disminuir la progresión del daño articular
- Dosis bajas de corticoides mejoran los síntomas de la inflamación y disminuyen la progresión del daño articular.

Los medicamentos existentes permiten el alivio del dolor y la disminución del grado de inflamación, ninguna de las intervenciones tiene carácter curativo y por lo tanto el tratamiento es una medida paliativa.

Los diferentes fármacos utilizados están dirigidos a la supresión del proceso inflamatorio y a la prevención de la lesión progresiva de las estructuras articulares,⁸ los cuales se describen a continuación:

AINE: Son fármacos de acción rápida de uso frecuente en reumatología, no ha sido demostrado que los AINE puedan impedir la aparición de erosiones articulares, retrasen la aparición de osteofitos ni que protejan el cartílago del daño mecánico.¹³

Mecanismo de acción sobre los mediadores de inflamación: La activación de la fosfolipasa A2 genera ácido araquidónico a partir de fosfolípidos de la membrana celular. El ácido araquidónico es metabolizado posteriormente por ciclooxigenasas y lipooxigenasas generando tromboxanos y prostaciclina por un lado y leucotrienos por otro. Los AINE ejercen su efecto, la mayoría de las veces, bloqueando algunas etapas en esas vías metabólicas de modo que disminuye la síntesis de eicosanoides. Algunos AINE inhiben selectivamente a una u otra de las 2 formas que posee la enzima ciclooxigenasa: COX-1 y COX-2.^{13, 14} La COX-1 se expresa en la mayoría de los tejidos de forma constitutiva, pero es variable. La COX-2 en cambio es indetectable en condiciones normales pero su expresión está aumentada en los estados de inflamación. En los fibroblastos la expresión de COX-2 es inducida por factores de crecimiento, ésteres de forbol e IL-1. En los monocitos y macrófagos las endotoxinas estimulan la expresión de COX-2.^{13, 14}

Corticoides: Los corticoesteroides son fármacos muy potentes, a dosis bajas de 5 a 10 mg de prednisona o equivalente son efectivos en aliviar los síntomas constitucionales de enfermedades del tejido conectivo (fiebre, rigidez, anemia, etc.) así como serositis y síntomas musculoesqueléticos. Inhiben la fosfolipasa A2, con lo cual modulan la liberación de ácido araquidónico, bloqueando la producción de ciclooxigenasa y lipoxigenasa disminuyendo así la síntesis de sustancias proinflamatorias (ICAM-1, ELAM-1, citocinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α).^{13, 14} También participan en la redistribución de los monocitos circulantes hacia otros compartimientos linfoides, alterando la expresión de proteínas de la

superficie celular, disminuyen la síntesis de enzimas que agreden al cartílago (colagenasa, estromelisin), e inhiben la presentación antigénica por los monocitos. En cuanto a los efectos sobre linfocitos T y B suprimen su crecimiento y diferenciación e inhiben la producción de citocinas.^{13,14}

FARME: Son un grupo de agentes que reducen síntomas y signos de la AR y otras artritis. Estas son drogas antirreumáticas usadas en la terapia de enfermedades articulares inflamatorias con la habilidad prevenir o retardar el daño radiológico.

Antimaláricos (hidroxicloroquina y cloroquina): Han mostrado que penetran a la pared celular y estabilizan las membranas lisosomales, además de inhibir el metabolismo de los desoxirribonucleótidos. La hidroxicloroquina inhibe la producción de la IL-1.^{13,14}

Metotrexato: Tiene propiedades anti metabólicas e impide la proliferación de los linfocitos. Inhibe las enzimas dependientes de folatos, de la cual la reductasa dihidrofolato es la más conocida, además de otra enzima intracelular llamada AICAR, que juega un rol central ya que está involucrada en la biosíntesis de purinas, induce apoptosis en células leucémicas, disminuye la producción de citocinas proinflamatorias y suprime la producción de inmunoglobulinas.^{13,14}

Leflunomida: Este medicamento inhibe la dihidroorotato deshidrogenada, una de las enzimas que participa en la biosíntesis de pirimidinas dentro de la mitocondria. En presencia de leflunomida las células T son incapaces de generar precursores de pirimidinas para su replicación y se limita su expansión clonal, suprime las respuestas inducidas por TNF intracelular y puede inhibir la actividad de los osteoclastos.^{13,14}

Sulfasalazina: Altera la función neutrofílica y de células T natural killer, además, inhibe a la IL-2, disminuye la apoptosis, inhibe la proliferación de fibroblastos, y reduce la formación de metaloproteinasas y citocinas.^{13,14}

Azatioprina: Es un análogo de las purinas. En AR reduce el número de linfocitos B y T, la síntesis de inmunoglobulinas y secreción de interleucinas.

Agentes biológicos: Las terapias biológicas son el resultado de la aplicación de la biotecnología para el desarrollo de tratamiento dirigido a moléculas involucradas en el proceso inflamatorio y patogenético de la AR:

- Infiximab: es un anticuerpo quimérico monoclonal anti-TNF, el primero utilizado en la AR, que se une a TNF soluble y de membrana, e interfiere con la unión del TNF a su receptor, a través de citotoxicidad dependiente de anticuerpos causa la muerte de células que expresan el TNF.^{13,14}
- Etanercept: es un receptor anti-TNF (p75) soluble recombinante, que además de inhibir el TNF puede modular respuestas biológicas, que son inducidas o reguladas por TNF como la expresión de moléculas de adhesión, concentración en el suero de metaloproteinasas, concentración en el suero de citocinas.^{13,14}
- Adalimumab: Este es un anticuerpo monoclonal anti-TNF humanizado que se une a TNF interfiriendo con el receptor y causando lisis celular.

Tratamiento no farmacológico

Intervención nutricional

La intervención nutricional puede ser utilizada como terapia en numerosas enfermedades de base inflamatoria tales como la AR.

Se ha demostrado que el consumo de ácidos grasos pueden actuar como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades de base inflamatoria debido a sus implicaciones en el metabolismo celular y a su capacidad para interferir en el proceso inflamatorio patológico.¹⁰

Dentro de los mediadores químicos de la inflamación destacan los eicosanoides, que son productos derivados fundamentalmente de los ácidos grasos poliinsaturados (n-3 y n-6) y más concretamente del ácido araquidónico (AA) y del ácido eicosapentaenoico (EPA), y cuya formación depende de la composición de los fosfolípidos de las membranas leucocitarias, que a su vez está determinada por el perfil de ácidos grasos de la dieta.^{15,16}

El AA (derivado del metabolismo de los ácidos grasos n-6), considerado proinflamatorio,

compite por las enzimas implicadas en su metabolismo con el EPA (derivado del metabolismo de los ácidos grasos n-3) considerado antiinflamatorio. Dependiendo de su disponibilidad, se sintetizarán eicosanoides de una u otra serie dando como resultado moléculas con una actividad proinflamatoria elevada o con una actividad inflamatoria menor.¹⁵

A su vez, la dieta mediterránea, o el consumo de aceite de oliva, se ha recomendado a pacientes con AR por su alta capacidad antioxidante y antiinflamatoria. La alimentación saludable es fundamental en el manejo de los pacientes con artritis reumatoide. Dentro de los factores que deben ser considerados,¹⁷ deben incluirse:

- **Mantenimiento de un peso corporal saludable:** El incremento de peso y la obesidad son problemas que pueden afectar de varias maneras. El sobrepeso provoca ~~un~~ aumento en los marcadores de inflamación como PCR y la velocidad de sedimentación globular (VSG); además, incrementan la presión sobre las articulaciones de soporte de peso como codos, rodillas, tobillos. La disminución de peso también puede presentarse en los pacientes después del diagnóstico de AR, en la disminución de peso grave hay pérdida muscular y de tejido adiposo. Con la pérdida muscular, las actividades diarias se pueden ver afectadas, por lo que se tiene que prevenir la disminución acelerada de peso.¹⁶
- **Aporte de antioxidantes en la alimentación:** La inflamación crónica da lugar a radicales libres. Los antioxidantes como las vitaminas C, E, A y el β -caroteno protegen contra los daños ocasionados por los radicales libres.^{18,19}
- **Vitaminas y Minerales.** El calcio es esencial para todos los pacientes con artritis ya que son propensos a desarrollar osteopenia/osteoporosis y aumentar el riesgo de fracturas. La vitamina D también está implicada en mantener el equilibrio del calcio en el cuerpo y los huesos y juega un papel primordial en la absorción del calcio; por otra parte, el ácido fólico es importante ya que el metotrexato puede llevar a la deficiencia

del folato por lo que se recomienda su suplementación.¹⁵

Ejercicio

La frecuencia de pacientes con AR que realizan ejercicio físico es menor comparado con la población general. El ejercicio puede mejorar la funcionalidad en los pacientes, disminuir la inflamación crónica, la fatiga, la caquexia reumatoide, y el dolor, además de mejorar la movilidad articular, la capacidad aeróbica, la fuerza muscular, la flexibilidad y el bienestar psicológico sin agravar los síntomas o inducir a un mayor daño articular.^{16,17, 18, 19}

Los pacientes con AR tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular atribuibles a los factores clásicos como la hipertensión, la dislipidemia y la obesidad, sin embargo, a estos factores se le agrega la inflamación sistémica característica de esta enfermedad por lo que la prescripción de ejercicio se ha recomendado como parte integral del tratamiento de los pacientes con AR.²⁰

Los avances recientes en la terapia han influido en el enfoque del ejercicio en pacientes con AR, debido a un efecto eficaz en el dolor que facilita el movimiento y mejora las funciones locomotoras deterioradas.²⁰

Por otra parte, el ejercicio también ha mostrado mejores efectos en la recuperación funcional de las extremidades superiores en comparación con el régimen de fármacos biológicos.²⁰ La EULAR propone que el objetivo del tratamiento de la AR debe ser maximizar la calidad de vida relacionada con la salud a largo plazo a través del control de los síntomas, la prevención del daño estructural, la normalización de la función y la participación social.

Estos objetivos pueden lograrse incorporando un programa con clases supervisadas en grupo donde se combinen ejercicios que mejoren la capacidad aeróbica y la fuerza muscular (ejercicio dinámico).²¹

Efectos del ejercicio en la inflamación

El ejercicio puede beneficiar a los pacientes con una enfermedad autoinmune por:

- a) La producción de efectos antiinflamatorios, lo que conduce a mejoras en la capacidad física, discapacidad y los síntomas clínicos (por ejemplo, el dolor, la disfunción muscular, debilidad, fatiga, la atrofia, etc.).²²
- b) La atenuación de los posibles efectos adversos provocados por el tratamiento farmacológico (por ejemplo, la disminución de la masa ósea y masa muscular, alteraciones metabólicas, la inmunosupresión, etc.).²² El ejercicio es un factor exógeno que incide en la modulación de la respuesta inflamatoria que se da en el organismo; a través de diferentes rutas fisiológicas y metabólicas, el ejercicio ejerce una acción sobre diferentes agentes involucrados en la inflamación.²³ Diferentes marcadores inflamatorios plasmáticos varían en función de la práctica o no de ejercicio. En general, se ha observado que el ejercicio provoca una disminución en la concentración de marcadores proinflamatorios en plasma, y un aumento de marcadores antiinflamatorios en el mismo^{24,25} (Figura 4).

En un estudio realizado por Gleeson en pacientes con obesidad, se observó el efecto modulador del ejercicio sobre la inflamación en el tejido adiposo mesentérico y retroperitoneal. Se comprobó que el ejercicio mejoraba el índice IL-10/TNF e inducía la reducción de la infiltración de monocitos en ambos tejidos adiposos, mejorando los procesos inflamatorios de los mismos.²⁶

En otro estudio epidemiológico realizado por Mathur en sujetos sanos, se investigó si existía relación entre ejercicio físico y bajos niveles de marcadores de inflamación en plasma. Se describió que la inactividad física estaba relacionada con numerosas enfermedades crónicas, muchas de las cuales estaban asociadas con inflamación y estrés oxidativo, también se observó que los sujetos con una actividad física regular y con un índice de masa

corporal adecuado tenían concentraciones bajas de biomarcadores de inflamación en plasma, incluso en estado de reposo. En ese estudio se comprobó cómo la realización de ejercicio físico en forma regular disminuía la concentración de hasta 6 de 10 marcadores proinflamatorios, IL-6, TNF- α , MCP-1 (induce la secreción de otras sustancias proinflamatorias como la IL-6) TNF- β , GCSF (encargada de la proliferación, diferenciación y supervivencia de los neutrófilos); y F2-isoprostanos (marcador del estrés oxidativo relacionado con los procesos inflamatorios). El estudio reveló como estos seis marcadores de inflamación plasmáticos, reducían su concentración tras la práctica de ejercicio físico.²⁷

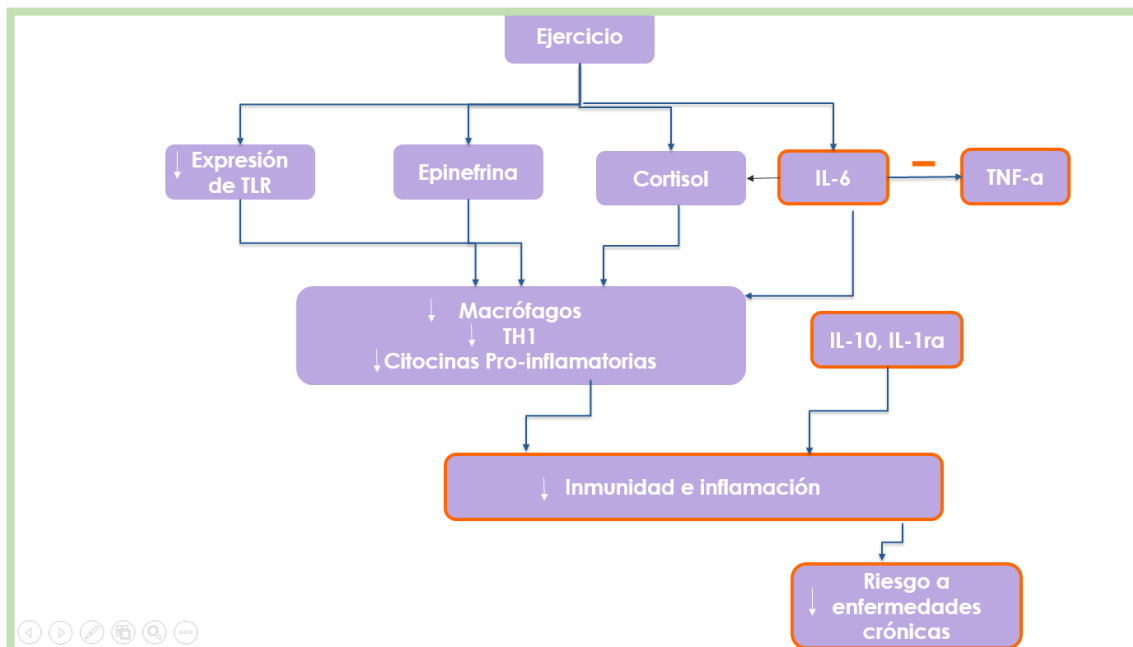


Figura 4. Efecto fisiológico del ejercicio en la inflamación sistémica en sujetos sanos.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Efectos del ejercicio sobre función física, fuerza y marcadores de inflamación en AR

Diversos estudios describen diferentes cambios que se han observado en los pacientes con AR, demostrado la efectividad del ejercicio, los cuales se presentan en la tabla 4.

Jong et al.²⁸ evaluaron la eficacia de un programa de ejercicio de alta intensidad (RAPIT) y la terapia física de atención habitual en pacientes con AR, encontrando que los participantes del grupo RAPIT mostraron mejoría en la capacidad funcional en comparación con el grupo de atención habitual ($p < 0.05$), el daño radiológico de las grandes articulaciones no aumentó en ninguno de los grupos. Por su parte Lemmey et al.²⁹ evaluaron la composición corporal y la función física a pacientes que habían llevado a cabo una terapia de ejercicio de 24 semanas (PEAR- programa de ejercicios alta resistencia vs PEBR-programa de ejercicios de baja resistencia) y observaron que después de 3 años los pacientes que llevaron la PEAR conservaban la capacidad física; en otro estudio Baillet et al.³⁰ incluyeron a 50 pacientes, divididos en 2 grupos, 1) intervención de ejercicio dinámico (DEP) y 2) rehabilitación estándar, se realizaron mediciones basales y a los 6 y 12 meses, encontrando que el estado funcional medido por HAQ mejoró a lo largo del transcurso de la prueba en el grupo de DEP, este cambio fue mayor en el grupo DEP que en el grupo de rehabilitación estándar a 1 mes, pero no a los 6 meses o 12 meses. El grupo DEP mejoró el perfil de salud de Nottingham (NHP) y la capacidad aeróbica a un mes, pero el progreso no fue estadísticamente significativo a partir de entonces, el grupo DEP también mejoró la actividad de la enfermedad medida por el DAS 28 y el Arthritis Impact Measurement Scales- Short Form (AIMS2-SF), aunque no de forma significativa. Häkkinen et al.³¹ evaluaron a pacientes que habían llevado un programa de ejercicio en casa por dos años (ejercicio de fuerza vs ejercicio por rango de movimiento), la fuerza muscular máxima mantuvo un incremento mayor en el grupo de ejercicio de fuerza (2 años 59%, 5 años 49%) que en el grupo de rango de movimiento (2

años 31%, 5 años 29%) con una $p < 0.00$, así como en una mejora en la rigidez articular matutina (2 años-13 minutos de rigidez, 5 años-22 minutos de rigidez) en el grupo de fuerza comparado con el grupo de rango de movimiento (2 años- 24 minutos de rigidez, 5 años-25 minutos de rigidez), también concluyeron que el entrenamiento de fuerza aumenta la fuerza muscular y la función física.

Wadley et al.³² estudió el efecto del ejercicio sobre los marcadores de estrés oxidativo en la AR, después del ejercicio y en un período de entrenamiento. Dentro de los resultados de estudio del efecto del ejercicio en situación aguda se encontró: aumento estadísticamente significativo ($p < 0.05$) de carbonilos de proteínas (18%) y metabolitos del óxido nítrico (27%) ($p < 0.05$). *Periodo de entrenamiento*: disminución de la 3-nitrotirosina (3-NT) (2.18 ± 1.78 a $1.10 \pm 0.93 \mu\text{M}$), aumento la capacidad aeróbica (24.45 ± 4.98 a $27.10 \pm 4.51 \text{ ml/kg/min}$) y se redujo la actividad de la enfermedad (DAS 28: 3.47 ± 1.17 a 0.76 ± 2.88) con una $p < 0.05$ la inflamación determinada mediante la IL-8 se mantuvo sin cambios en ambos grupos, (Ver tabla 4). Sandstad et al.³³ realizó un estudio en mujeres con AR para evaluar el efecto de un entrenamiento de intervalos de alta intensidad durante 10 semanas. Los resultados que reportaron fueron el aumento del 12.2% en el volumen máximo de oxígeno y el 2.9% de mejora en la recuperación de la frecuencia cardíaca ($p < 0.05$); el índice de masa corporal, la grasa corporal y la circunferencia de la cintura disminuyó 1.2, 1.0, y 1.6%, respectivamente ($p < 0.05$), mientras que la masa muscular aumentó un 0.6%. Se detectó una tendencia hacia la disminución de la PCR después de intervención. No se detectaron cambios en la actividad de la enfermedad o el dolor.

Por último, Baslund et al.³⁴ realizó un estudio de entrenamiento progresivo de bicicleta de 8 semanas, se evaluaron a 18 pacientes con artritis reumatoide con actividad moderada de la enfermedad. El consumo de oxígeno máximo aumentó significativamente ($p = 0.04$) y la tasa de esfuerzo percibido disminuyó significativamente en el grupo de entrenamiento en comparación con el control ($p < 0.01$). Los niveles basales de un número de parámetros de

inmunidad se midieron antes y después de 4 y 8 semanas de entrenamiento. No se observaron cambios en las subpoblaciones de células mononucleares, en la actividad de las células natural killer o en las concentraciones plasmáticas de IL-1 α , IL-1 β , y la IL-6.

En estudios realizados en poblaciones sin AR donde se evaluó el efecto del ejercicio en los marcadores de inflamación Thompson D et al.³⁵ realizaron un estudio donde el objetivo fue examinar el efecto y el curso temporal de los cambios en los marcadores de inflamación crónica en respuesta al entrenamiento progresivo, en 41 sujetos sanos, realizaron ejercicio durante 24 semanas, donde se encontró que la IL-6 se redujo en -0.4 pg/ml con una p de 0.02 a las 12 semanas de intervención. Por su parte Goldhammer E et al.³⁶ estudió el efecto del entrenamiento aeróbico durante 12 semanas sobre los niveles de la IL-6, IL-1, IFN- γ , PCR e IL-10, en 28 pacientes con enfermedad arterial donde la PCR ($p < 0.001$), IL-1 ($p = 0.014$), IL-6 ($p = 0.002$) y el IFN- γ ($p < 0.001$) disminuyeron sus concentraciones y se observó un aumento en la IL-10 ($p = 0.008$). Por otra parte, Kadoglu NP et al.³⁷ realizaron un estudio donde se evaluó el efecto del ejercicio aeróbico sobre los marcadores inflamatorios y antiinflamatorios en 60 pacientes con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2. Se evaluaron las concentraciones de IL-10, IL-18 y el TNF- α , donde la IL-10 incremento después de la intervención ($p = 0.03$), la IL-18 disminuyó sus concentraciones ($p = 0.02$) mientras que el TNF- α se mantuvo sin cambios.

Tabla 4. Efectos del ejercicio sobre marcadores de inflamación en pacientes con AR.

Autor	N	Población	Tipo de Terapia	Duración	Resultados
Van den Ende et al. ³⁸	64	Pacientes con AR activa	Grupo Experimental: Ejercicio dinámico Grupo Control: Ejercicio conservador	3 meses	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ VSG (-22% vs -4%), exp. vs control • ↓ Dolor (-1.7% vs -1.8%) • ↓ Actividad de la enfermedad, DAS 28 (-1.4% vs -0.7%), exp. vs control
Wadley et al. ³²	31	Pacientes con AR	Grupo 1: Ejercicio de alta intensidad Grupo Control: Sin intervención	3 meses	<ul style="list-style-type: none"> • ↑NOx (27%) • ↑Capacidad aeróbica (24.45 ± 4.98 a 27.10 ± 4.51 ml / kg / min) • ↓ DAS 28 (3.47 ± 1.17 0.76 ± a 2.88) • IL-8 Y PCR SIN CAMBIOS
Baslund et al. ³⁴	18	Pacientes AR Actividad de la enfermedad: Moderada	Grupo Experimental: Entrenamiento en bicicleta Grupo Control: Sin intervención	2 meses	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ VO₂ máx. (p=.04) • ↓ Frecuencia cardiaca (p=.002) • ↓ Tasa de esfuerzo (p=.009) • IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-6 SIN CAMBIOS

Calidad de vida

En cuanto a las investigaciones que se han realizado para evaluar el efecto del ejercicio en la calidad de vida en pacientes con AR, se resumen en la tabla 5. Williams et al.³⁸ realizaron un ensayo clínico en adultos con AR donde evaluaron los efectos de un programa de ejercicio para mano y miembros superiores y lo compararon con la atención habitual sobre distintos desenlaces, entre ellos la calidad de vida medida por el cuestionario SF-12, donde después de 12 meses de intervención no encontraron diferencias entre los tratamientos. Por otra parte, Nordgren et al.³⁹ Llevaron a cabo diversos estudios con el objetivo de describir los cambios en la actividad física para mejorar la salud, la percepción de la salud y el funcionamiento físico general, ellos aplicaron una intervención que consistió en sesiones de entrenamiento de fuerza y de actividad aeróbica moderada además de reuniones de apoyo grupales, donde después de 12 meses de intervención encontraron mejoras en el puntaje global de calidad de vida de 69 a 74.2 medido por el cuestionario EuroQol ($p < 0.001$), después de 24 meses de intervención evaluaron si los cambios persistían encontrando que se mantuvieron aquellos relacionados con las mejoras en la salud y el funcionamiento físico, y que la cuarta parte de las personas que originalmente eran sedentarios continuo realizando ejercicio. Matukat et al.⁴⁰ Evaluaron los efectos a corto y largo plazo de un programa intensivo de entrenamiento físico comparados con la terapia estándar en la calidad de vida medida por SF-36 en sus componentes físicos y mentales, donde encontraron que el grupo de ejercicio aumentos el puntaje en el componente físico pero no mental., el grupo con terapia estándar no mostro cambios después de 12 meses de intervención, ambos grupos en las dimensiones individuales de salud, dolor, bienestar psicológico mostraron mejoras. Por su parte Jong et al.²⁸ y colaboradores evaluaron el efecto de un grupo que realizó un programa de coordinación y flexibilidad comparado con un grupo sin intervención en la calidad de vida, medida por SF-36 en sus dimensiones individuales, encontraron diferencias estadísticamente significativas en: dolor, vitalidad y salud, mental; en el resto de las dimensiones no encontraron cambios después de 6 semanas de intervención.

Tabla 5. Efectos del ejercicio sobre calidad de vida en pacientes con AR.

Autor	Población	Tipo de Terapia	Resultados
Williams et al. ³⁸	n=328 AR	12 meses Grupo Experimental: Ejercicio de fortalecimiento de mano Grupo Control: intervención habitual	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Funcionalidad de la mano 3.19 vs 7.18 p=0.01 • Sin cambios en calidad de vida (SF-12)
Nordgren et al. ³⁹	n=217 AR	12 meses Grupo experimental: Actividad física moderada + grupo de apoyo	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Calidad de vida 69 vs 74.12 p<0.001 (EuroQol)
Matukat et al. ⁴⁰	n=151 AR + OA	12 meses Grupo Experimental: Ejercicio de alta intensidad + programa de motivación Grupo Control: recomendaciones generales	<ul style="list-style-type: none"> • Diferencia post- intervención 4.22 vs 2.44 p <0.001 componente físico (SF-36) • Componente mental sin cambios
De Jong Z et al. ²⁸	n=30 AR	6 semanas Grupo experimental: ejercicio de coordinación + flexibilidad Grupo control: sin intervención	<ul style="list-style-type: none"> • ↑(SF-36) Dolor 60 vs 47 p<0.001 • ↑(SF-36) Vitalidad 64.5 vs 37.7 p<0.001 • ↑ (SF-36) Salud mental 81.6 vs 67.8 p=0.03 • Resto de las dimensiones sin cambios

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con la literatura en 2005, la incidencia anual de la AR tuvo una variación entre los 20 y 50 casos por cada 100,000 habitantes en Norteamérica y países europeos del norte, mientras que la prevalencia que se encontró en dichas áreas geográficas tuvo una variación entre el 0.5 y el 1.1%.⁴¹⁻⁴³ Los países europeos del sur mostraron una prevalencia del 0.3 al 0.7%.

En México existen pocos estudios epidemiológicos específicos sobre AR. Un estudio realizado en 2011 en 5 estados del país (Nuevo León, Chihuahua, Sinaloa, Yucatán y la Ciudad de México) encontró una prevalencia de AR del 1.6%; en mujeres la prevalencia fue mayor en comparación con los hombres (2 y 0.8% respetivamente), y dentro de las regiones estudiadas la prevalencia varió de un 0.7% en Nuevo León a un 2.8% en Yucatán.⁴³

Por otro lado, la AR es una enfermedad incapacitante ya que impacta en la funcionalidad de los pacientes debido al dolor agudo de las articulaciones, la reducción de la fuerza muscular y el deterioro de la función física.⁴⁴

A pesar de que el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad ha mejorado con los distintos tratamientos farmacológicos, la enfermedad sigue teniendo un daño progresivo a largo plazo en las articulaciones, la pérdida de fuerza de hasta un 70% es un hallazgo frecuente en estos pacientes lo que provoca incapacidad funcional y una disminución en la calidad de vida donde también otros factores indirectos como depresión, socioeconómicos y comorbilidades, tienen impacto en las esferas familiares, afectivas y laborales.

Una característica importante de esta enfermedad es la inflamación crónica que incluso está presente en las fases inactivas de la enfermedad.

Los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias reflejan la actividad de la enfermedad y el nivel de inflamación presente, que también desempeña un papel importante en los

efectos sistémicos de la enfermedad como las complicaciones vasculares.

Por todo lo anterior es necesario determinar si el ejercicio físico puede ser un tratamiento coadyuvante al farmacológico que favorezca la disminución de la inflamación en estos pacientes y mejore la calidad de vida.

JUSTIFICACIÓN

La AR se asocia con mayor morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares. La inactividad física es una característica importante y reversible de los pacientes con AR. Los estudios revisados en la literatura sobre la implementación de programas de ejercicio en estos pacientes han demostrado que tiene beneficios en la mejora de la salud cardiovascular, aumento de la masa muscular, disminución de la adiposidad, mejora de la fuerza y el funcionamiento físico, sin aumento de la actividad de la enfermedad o daño articular. El efecto antiinflamatorio del ejercicio provoca la atenuación y/o modulación de la respuesta inflamatoria, aumentando las concentraciones de citocinas antiinflamatorias y reduciendo las concentraciones de las citocinas proinflamatorias las cuales se relacionan con la gravedad de la enfermedad.

A pesar de que existen estudios donde el ejercicio mejora la fatiga, la fuerza, el dolor, la caquexia reumatoide y la movilidad articular a través de la disminución de citocinas inflamatorias, estos han sido escasos, con muestras pequeñas de pacientes, por periodos cortos, además de que sólo se han medido pocos marcadores de citocinas proinflamatorias y no incluyen citocinas antiinflamatorias ni calidad de vida.

Por todo lo anterior se propone realizar este estudio incluyendo un mayor número de marcadores inflamatorios, en una muestra más grande.

El conocimiento de los cambios en los marcadores inflamatorios después de realizar ejercicio y a largo plazo podrá ayudar a identificar los efectos del ejercicio en pacientes con enfermedades autoinmunes, además de que podría sentar la pauta para describir cómo debe de realizarse la prescripción de ejercicio en estas poblaciones y poder formar parte del tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La pregunta de investigación es la siguiente; ¿Qué efecto tendrá la implementación de un programa de ejercicio dinámico impartido durante 6 meses sobre las concentraciones de marcadores antiinflamatorios y proinflamatorios y la calidad de vida en mujeres con artritis reumatoide en comparación con el grupo control?

OBJETIVOS

Objetivo general

- Evaluar el efecto de un programa de ejercicio dinámico impartido durante 6 meses sobre las concentraciones de los marcadores inflamatorios y la calidad de vida en mujeres con artritis reumatoide.

Objetivos específicos

- Evaluar los cambios en las concentraciones de marcadores proinflamatorios IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α y TNF- β después de la implementación de un programa de ejercicio dinámico durante 6 meses.
- Evaluar los cambios en las concentraciones de marcadores anti- inflamatorios IL-1Ra, IL-10 después de la implementación de un programa de ejercicio dinámico durante 6 meses.
- Evaluar los cambios en la calidad de vida, después de la implementación de un programa de ejercicio dinámico durante 6 meses.

HIPÓTESIS

Los pacientes con AR sometidos a una terapia de ejercicio dinámico durante 6 meses disminuirán las concentraciones de marcadores proinflamatorios y aumentarán su calidad de vida en comparación con el grupo control.

METODOLOGÍA

Tipo de Estudio

Ensayo clínico controlado, aleatorizado simple ciego

Tipo de muestreo

Aleatorio simple por medio de la página www.randomizer.org con bloques de 1:1

Población de Estudio

Pacientes con diagnóstico de AR de la consulta externa del Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Tamaño de muestra

El cálculo del tamaño de muestra se realizó con la fórmula de diferencia de medias para encontrar diferencias en las concentraciones de citocinas y calidad de vida entre el grupo control e intervención.

$$n = \left[\frac{(Z\alpha - Z\beta)^2 S^2}{\delta^2} \right] n = \left[\frac{(1.96 - 0.842)^2 S^2}{135^2} \right] = 26 + 20\% = 33$$

n = Tamaño de la muestra

Z α = Valor z correspondiente al error alfa = 1.96

Z β = Valor z correspondiente al error beta = 0.842

S² = Varianza = 135

δ = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar = 9*

* Estudio piloto IL-6

Desenlace	Diferencia	Tamaño de muestra
IL-1 α	10.2	18
IL-1 β	8.3	20
TNF- α	11.4	10
TNF- β	17.8	4
IL-10	6.1	27
IL-1Ra	5	28
Puntaje global calidad de vida	12.2	26

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión

- Mujeres de 35 a 60 años
- Pacientes con AR confirmada de más de 2 años de evolución.
- Clasificación funcional I – II.
- Que acepten voluntariamente la firma del consentimiento informado previo a incluirse en el estudio
- Residentes de la Ciudad de México y Estado de México.

Criterios de Exclusión

- Pacientes que participen en otras investigaciones.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, cáncer, VIH, insuficiencia cardiaca.
- Pacientes con imposibilidad de realizar ejercicios físicos.
- Pacientes que realicen un plan de ejercicio estructurado (rehabilitación) al momento de la inclusión en el estudio.
- Pacientes con lupus eritematoso generalizado, artritis psoriásica, gota, fibromialgia, esclerodermia, Síndrome de Sjögren u alguna otra patología autoinmune en sobre posición.
- Pacientes con artroplastia total o parcial.
- Pacientes que estén tomando algún suplemento dietético al momento de la inclusión en el estudio.
- Pacientes que estén en tratamiento con medicamentos de tipo biológico (infiximab, etanercept, adalimumab etc.)
- Pacientes con algún proceso infeccioso.

PROCEDIMIENTO

Se reclutaron aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de selección de forma consecutiva y que firmaron de forma voluntaria una carta de consentimiento informado. El reumatólogo determinó la clase funcional del paciente y el tratamiento farmacológico de cada uno de ellos. Posteriormente los pacientes fueron asignados aleatoriamente a los siguientes grupos:

Grupo ejercicio dinámico: El cual llevó un programa de ejercicios dinámicos (ver tabla 5).

Grupo control: Recomendaciones del fisioterapeuta en cuanto a la aplicación de agentes físicos, higiene articular y del tipo actividad física que pudieran realizar de acuerdo con la valoración del fisioterapeuta.

El médico reumatólogo permaneció cegado al grupo al que el paciente fue asignado.

A todos los pacientes se les realizó una entrevista inicial para obtener los datos personales, síntomas relacionados con la AR, tiempo de evolución de la enfermedad, actividad de la enfermedad, comorbilidades asociadas, tratamiento farmacológico, medidas antropométricas, impedancia bioeléctrica, recordatorio de 24 horas y actividad de la enfermedad.

Se programaron tres visitas dentro de las cuáles se realizaron la toma de muestra sanguínea para la medición de los marcadores inflamatorios.

La duración de la intervención por cada paciente fue de 24 semanas, realizando mediciones en la primera visita y en la semana 24 para observar los cambios que ocurrieron después de las intervenciones. En la figura 5 se observa el diagrama general del proyecto.

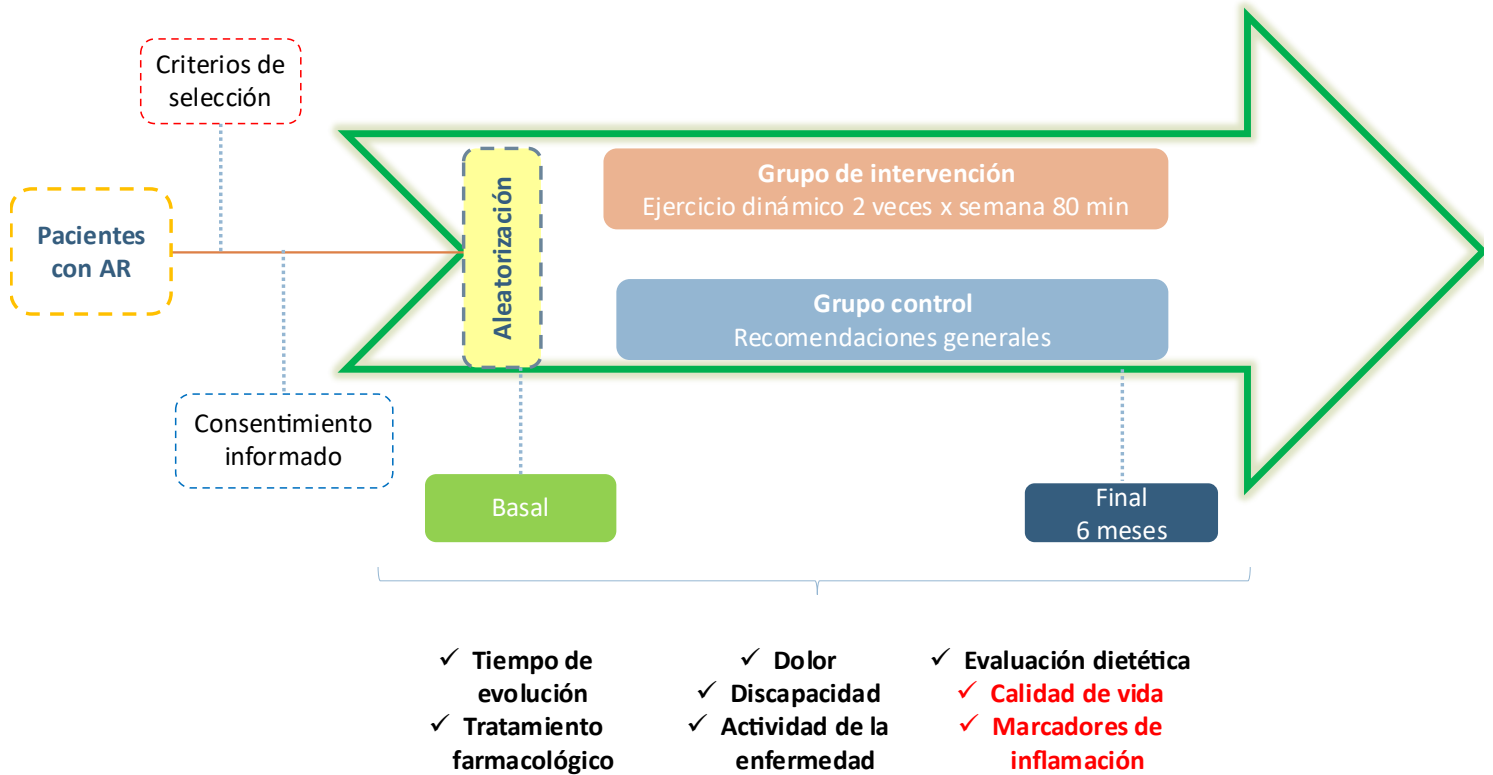


Figura 5. Diagrama general del proyecto

Con relación a la adherencia, se tomó como buen apego a aquellos pacientes que asistieron al menos al 80% de las visitas programadas a las sesiones de ejercicio.

Intervención

Ambos grupos recibieron tratamiento farmacológico convencional de acuerdo con las guías de la ACR del 2015 prescritas por el reumatólogo tratante.

Grupo ejercicio dinámico

El programa de ejercicio que se implementó está basado en el programa "RAPIT"^{44, 45} ver tabla 6, este fue aplicado y supervisado por el fisioterapeuta a cargo. Se realizaron 48 sesiones por paciente. Las sesiones fueron impartidas dos veces por semana con un tiempo de duración de 90 min, en el gimnasio de mecanoterapia dentro del área de fisioterapia del Departamento de Reumatología e Inmunología del INCMNSZ.

Previo y posteriormente a cada sesión de ejercicio se preguntó de manera verbal a cada una de las pacientes si tenían dolor o algún tipo de molestia a nivel articular o general. Si las pacientes referían un puntaje de dolor arriba de 6/10 medido por escala visual análoga (EVA) en alguna articulación se procedía a realizar una evaluación por parte del fisioterapeuta y posteriormente a la aplicación de algún agente físico (electroterapia, termoterapia, crioterapia). A su vez se realizó la toma de signos vitales antes y después de cada sesión de ejercicio a aquellas pacientes con diagnósticos de patologías concomitantes asociadas.

El programa de ejercicio estuvo conformado por 3 fases; una fase de calentamiento con duración de 15 min, fase de trabajo de 60 minutos y una fase de enfriamiento o recuperación de 15 minutos. La fase de calentamiento se conformó por un calentamiento dinámico general, este consistió en una fase de activación donde se comenzó con movimientos suaves a tolerancia y en rangos cortos de todas las articulaciones en general, una fase de movilidad articular donde se intentaba completar la mayor cantidad de arco de movimiento sin causar molestia significativa, tomando siempre en consideración la situación articular de cada paciente, se continuó con una fase de ajuste al medio donde se realizarán movimientos semejantes a los que se realizaban durante la fase de trabajo, finalizando en una fase de puesta a punto donde se aumenta la intensidad del trabajo a tolerancia de cada paciente.

La fase de trabajo con una duración de 60 minutos se dividió en 3 estaciones de 20 minutos de duración por cada una. En la primera estación se realizaba trabajo en banda sin fin (Treadmill) marca LANDICE® modelo L8, bicicleta estacionaria o cicloergómetro para miembro inferior marca BH® modelo H675 Hydra Program. En esta primera estación la carga de trabajo se estableció por medio de 2 indicadores: la frecuencia cardiaca durante el trabajo en equipo y la calificación del esfuerzo percibido (0-10). Durante el entrenamiento, la frecuencia cardiaca se mantuvo entre 55-75% a partir del método de Karvonen y la

calificación de esfuerzo percibido entre 4-7. La frecuencia cardiaca se observó mediante un oxímetro de pulso marca HERGOM® modelo MD-300. La segunda estación se conformaba por circuitos de ejercicio funcional, donde se trabajaban ejercicios de movilidad articular dirigida, ejercicios de fuerza muscular, resistencia y destrezas enfocados en actividades de la vida diaria.

La prescripción del ejercicio se realizó de acuerdo con el estado físico de las pacientes al momento de la intervención. De manera general por circuito se realizaban de 8 a 15 repeticiones por ejercicios o 90 segundos de trabajo con 30-60 segundos de reposo entre cada ejercicio. La tercera estación consistía en realizar un juego dinámico o series de ejercicio que involucraran gestos o movimientos de algún deporte en particular. La fase de enfriamiento estuvo compuesta por estiramientos estáticos activos para cada segmento trabajado durante la sesión. Cada estiramiento era sostenido entre 15 y 20 segundos. (Ver Tabla 6).

Tabla 6. Programa de ejercicio dinámico.

Fases	Ejercicio	Tipo	Modalidad	Repetición / Sets	Tiempo
Fase adaptativa 2 semanas/ 2 x semana 80 min.	RM ejercicio	Activo	Estático	10 x 1	NA
	Aeróbico	Intensidad baja 45 - 55 % FC máx.	Treadmill	NA	15 min
	Entrenamiento de resistencia	Contra gravedad Isométricos e isotónicos de grupos musculares inferiores y superiores	Patrones de movimientos funcionales	10 x 1	NA
	Enfriamiento	Estiramientos de los grupos trabajados	Estiramiento estático	NA	10 min
Intervención de ejercicio – primeros 11 semanas / 2 x semana– 80 min.	RM ejercicio	Activo	Estático	10 x 2	NA
	Aeróbico	Baja – Moderada intensidad 55 - 65% FC máx.	Treadmill – Bicicleta estática	NA	25 min
	Entrenamiento de resistencia	Contra gravedad – peso ligero Isotónicos de grupos musculares grandes 50% - 1RP máx.	<ul style="list-style-type: none"> Movimiento funcional, multiarticulares y poliarticulares Palos de madera (< 1kg) Bandas elásticas (1,5 - 2,5 kg) Resistencia gradualmente aumentada Multiarticular ejercicio Pelotas de plástico (no peso) 	10 x 2	NA
	Juegos de recreación	Juegos con base a deportes Gestos de basketball, football y volleyball. Integración de flexibilidad, fuerza y coordinación.	<ul style="list-style-type: none"> Circuitos 5 – 7 estaciones Dificultad gradualmente aumentada cada 2 semanas. 	8 -10 x 2	20 min
	Enfriamiento	Estiramientos estáticos grupos musculares trabajados	Estiramiento estático	Na	10 min
Intervención de ejercicio – últimos 11 semanas / 2 x semana– 80 min.	ROM Ejercicio	Activos	Estático	15 x 2	NA
	Aeróbico	Intensidad moderada 65% - 75 % FC máx.	Treadmill – Bicicleta estática	NA	30 min
	Entrenamiento de resistencia	Contra gravedad – peso ligero Isotónicos de grupos musculares grandes 65% - 1RP máx.	<ul style="list-style-type: none"> Movimiento funcional, multiarticulares y poliarticulares Palos de madera (< 1kg) Bandas elásticas (2,5 - 3,5 kg) Resistencia gradualmente aumentada Multiarticular ejercicio Pelotas de plástico (no peso) 	15 x 2	NA
	Juegos de recreación	Juegos con base a deportes Gestos de basketball, football y volleyball. Integración de flexibilidad, fuerza y coordinación	<ul style="list-style-type: none"> Circuitos 4 – 6 estacione Dificultad gradualmente aumentada cada 2 semanas. 	10 -15 x 2	NA
	Enfriamiento	Estiramientos estáticos grupos musculares trabajados	Estiramiento estático	NA	15 min

RM, Rango de movimiento; FC, Frecuencia cardiaca; RP máx, repetición máxima.

Grupo control

A los pacientes aleatorizados en el grupo “control” se les indicó en caso de dolor e inflamación la aplicación de agentes físicos ya sea termoterapia como la aplicación de compresas de gel o baños de contraste, o la crioterapia como la aplicación de hielo directo, dependiendo de la situación de la articulación, también se les brindó asesoría sobre higiene articular que consistió en recomendaciones de cómo realizar actividades de la vida diaria sin comprometer la situación de las articulaciones, se brindaban sugerencias del tipo de actividad física o ejercicio que pudieran realizar de manera diaria, dependiendo de la situación articular, como el uso de bicicleta estacionaria, natación, caminata, ejercicio de resistencia sin peso o poco peso, evitando las actividades de alto impacto o de contacto.

Evaluación clínica

Antropometría

Se pesaron a los pacientes en una báscula calibrada, marca SECA®, con capacidad máxima de 200 kg y precisión de ± 100 gramos (g) se les pedía que se retirarían todo el peso extra que pudieran traer consigo para evitar errores de medición, se colocaban en medio de la báscula, rectos, con la vista al frente y con los brazos a los lados, al igual que los pies aproximadamente a la altura de los hombros. La estatura se midió con un estadímetro de pared marca SECA® modelo 220 con capacidad de 230 cm y una precisión de ± 1 mm, los pacientes se colocaban debajo del estadímetro rectos con la mirada al frente, pero esta vez con los brazos pegados a los lados y las piernas juntas. Las mediciones fueron realizadas por un nutriólogo estandarizado.

Fuerza muscular

Para la medición de la fuerza muscular se utilizó un dinamómetro de mano de la marca Takei® con un rango de medición de 0 a 100 kg, se tomaron 3 mediciones consecutivas con la mano dominante y se obtuvo el valor más alto.

Dieta

La evaluación dietética se realizó por medio de recordatorios de 24 horas, los cuales se llevaron a cabo en la visita inicial y final. Dichos recordatorios se analizaron por medio del programa Food Processor® versión 7 y se obtuvieron la cantidad de kilocalorías, macronutrientes y micronutrientes específicos.

Evaluación Reumatológica

Se llevó a cabo por el reumatólogo, el cual interrogaba al paciente acerca de su tratamiento médico actual (tipo de medicamento y dosis) y preguntó en cada visita si han existido cambios en las dosis de alguno de ellos, así mismo realizó una exploración reumatológica completa, recabó información del tiempo de evolución de la enfermedad y evaluó la actividad de la enfermedad por medio del DAS28.

Determinación de los marcadores de inflamación

Se realizó la cuantificación de IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF α , TNF β , IL-1Ra, IL-10, mediante el equipo de *Human cytokine* (Millipore) por medio de la técnica Luminex®, en la medición basal y final del estudio. El investigador encargado del procesamiento de las muestras fue cegado a los grupos de intervención.

1. Se adicionaron 25 μ L de amortiguador de ensayo (Millipore) en una placa de 96 pozos con fondo de filtro previamente bloqueada con 200 μ L de amortiguador de ensayo.
2. Posteriormente se adicionaron 25 μ L del suero de los pacientes y 25 μ L de la mezcla de perlas para cada citocina y se incubaron toda la noche a 4°C en agitación.

3. Al día siguiente, se realizaron dos lavados con 200µL por pozo de amortiguador de lavado (Millipore), la solución de lavado se removió por vacío y el remanente de la solución se eliminó mediante un papel absorbente.
4. Después, se adicionaron 25µL de anticuerpo de detección (Millipore) y se incubaron durante 1h a temperatura ambiente en agitación.
5. Posteriormente, se adicionaron 25µL de estreptavidina-ficoeritrina (Millipore) y se incubaron en oscuridad durante 30min a temperatura ambiente en agitación.
6. Se realizaron dos lavados con amortiguador de lavado y se adicionaron 100µL de *Sheath Fluid* (Millipore), la placa se incubó por 5 min en agitación.
7. Se leyó la placa en el equipo de Bio-plex 200, con el programa *bio-plex manager 6.1*.
8. Se determinó la concentración de citocinas mediante la evaluación de las intensidades medias de fluorescencia en una curva de calibración, utilizando una medición de 5 parámetros de acuerdo con la siguiente fórmula: $y = (A + B) / (1 + (x/C)^D)^F$. Donde A, B, C, D, F son constantes dadas por el equipo.

Medición de calidad de vida

La evaluación de calidad de vida se realizó mediante la auto aplicación por cada paciente del cuestionario SF-36, la evaluación se aplicó en la medición basal y final.

El cuestionario SF-36 consta de 36 ítems divididos en 8 dimensiones las cuales son; función física, rol Físico, rol emocional, vitalidad, bienestar emocional, función social, dolor y salud general. Para su evaluación se establece una graduación de las respuestas por cada dimensión de 0 a 100, no todas las respuestas tienen el mismo valor ya que depende del número de posibles respuestas para cada pregunta.

La puntuación de cada ítem se obtendrá por los valores ya establecidos de calificación por respuesta de cada dimensión. Una vez que se registren las puntuaciones por pregunta se hará una sumatoria por cada dimensión, esta seguida de la división entre el número de ítems para obtener el promedio, una vez que se obtuvieron todos los puntajes finales por dimensión se realiza la sumatoria de todas ellas dividiéndolas al final entre 8 obteniendo así una puntuación final por cada dimensión, y por cada componente que puede ser físico o mental y el global.

MODELO CONCEPTUAL

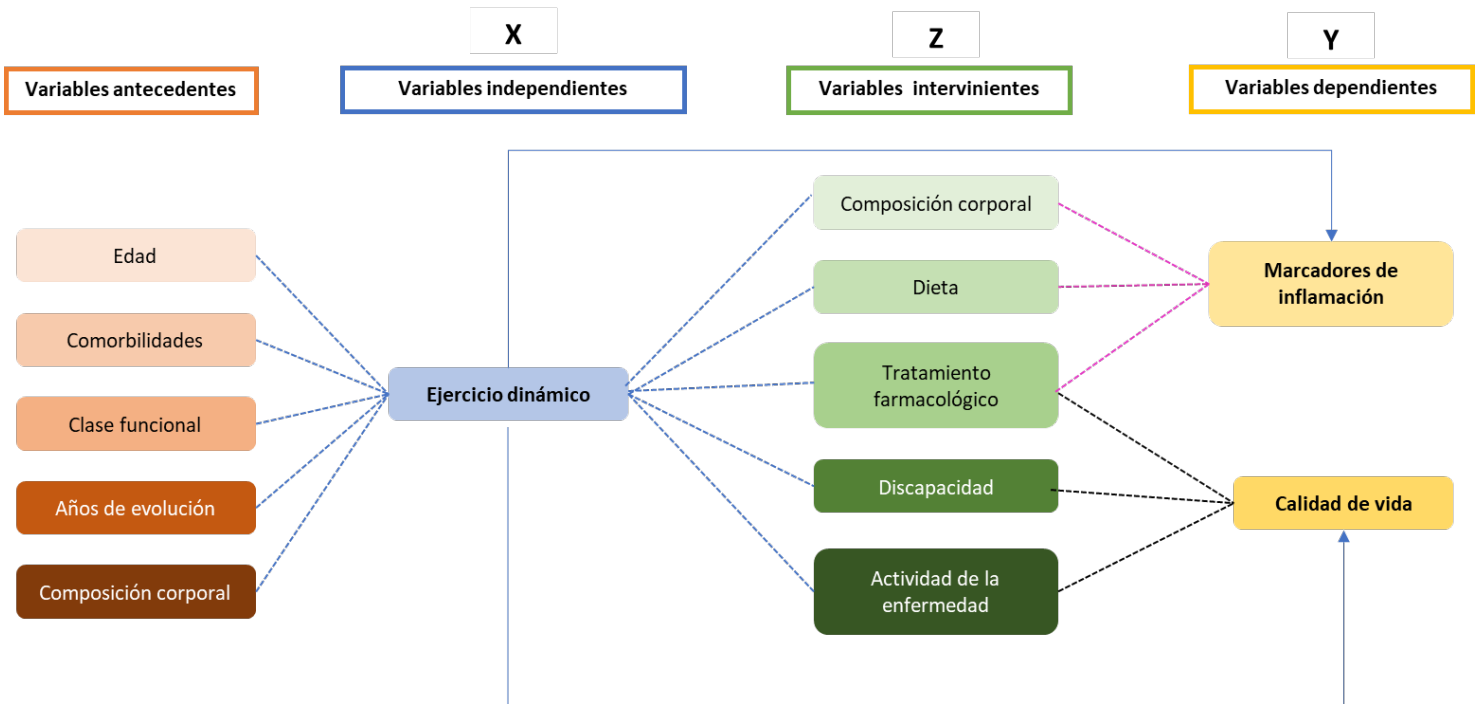


Figura 6. Modelo conceptual de las variables del estudio.

CONCEPTUALIZACIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Cantidad de años que una persona ha vivido desde su nacimiento	Fecha actual-Fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	Años
Comorbilidades	La presencia de enfermedades coexistentes con referencia a un diagnóstico inicial Término MeSH "Comorbidity, 1990").	Cuestionario directo y expediente clínico	Cualitativa nominal	Si/No
Clase funcional	Escala de clasificación funcional de la AR por el Colegio Americano de Reumatología (Functional class RA, 1991)	Basada en la capacidad de realizar actividades laborales, de autocuidado y pasatiempos	Cualitativa ordinal	1-Sin limitación de realizar actividades 2-Limitación de realizar actividades de pasatiempo 3-Limitación de realizar actividades laborales y pasatiempos 4-Limitación de realizar actividades de cualquier tipo
Años de evolución	Tiempo que pasa desde el diagnóstico de una enfermedad	Cuestionario directo y expediente clínico	Cuantitativa continua	Años
Tratamiento farmacológico	Uso de fármacos para tratar una enfermedad o sus síntomas (Término MeSH "Pharmacotherapy")	Glucocorticoides, FARME, AINE	Cualitativa nominal	Si/no

Actividad de la enfermedad	Herramienta sistemática para ayudar, detectar cambios en la AR	DAS 28	Cuantitativa continua	Puntaje
Discapacidad	Es una afección del cuerpo o la mente (deficiencia) que hace más difícil que la persona haga ciertas actividades (limitación a la actividad) e interactúe con el mundo que la rodea (restricciones a la participación).	Por medio de HAQ-Di Instrumento de 20 preguntas con calificación de 0 a 3 donde 0 es sin discapacidad y 3 con discapacidad severa	Cuantitativa continua	0 a 3
Composición corporal				
Fuerza Muscular	Cantidad de fuerza generada por la contracción muscular (Término MeSH "Muscle Strength", 2007).	Dinamometría (Castillo, 2009).	Cuantitativa Continua	Kg
IMC	Indicador de la densidad corporal determinada por la relación entre peso y la altura corporal (Término MeSH "Body Mass Index", 1968).	Por medio de la siguiente fórmula: Peso (Kg) / Estatura (m) ²	Cuantitativa continua	Kg/m²
Evaluación dietética				
Kcal	Cantidad total de energía consumida al día (Término MeSH "Energy Intake", 1997).	Recordatorio de 24 hrs y análisis por Food Processor	Cuantitativa Discreta	Kcal

Proteínas	Proteínas y/o aminoácidos obtenidos de los alimentos. (Término MeSH "Dietary Protein")	Recordatorio de 24 hrs y análisis por Food Processor	Cuantitativa Continua	g
Hidratos de carbono	Carbohidratos presentes en los alimentos que contienen almidones, azúcares y otras fibras dietéticas digeribles (Término MeSH "Dietary Carbohydrate, 1964").	Recordatorio de 24 hrs y análisis por Food Processor	Cuantitativa Continua	g
Lípidos	Grasa presente en los alimentos, especialmente en productos de origen animal (Término MeSH "Dietary Lipids").	Recordatorio de 24 hrs y análisis por Food Processor	Cuantitativa Continua	g
Consumo de Omega-3	Omega-3 consumido en un día	Recordatorio de 24 hrs y análisis por Food Processor	Cuantitativa Continua	g
Consumo de Omega-6	Omega-6 consumido en un día	Recordatorio de 24 hrs y análisis por Food Processor	Cuantitativa Continua	g
Consumo de grasas saturadas	Grasas saturadas consumidas en un día	Recordatorio de 24 hrs y análisis por Food Processor	Cuantitativa Continua	g
Intervención	Programa de ejercicios dinámicos que será impartido en sesiones grupales por un fisioterapeuta	Grupo de ejercicio en el cual los pacientes fueron asignados aleatoriamente	Cualitativa nominal	Si/no
Calidad de vida	Conjunto de condiciones que contribuyen al bienestar de los individuos y a la realización de sus potencialidades en la vida social.	Cuestionario SF-36	Cuantitativa continua	0-100
Marcadores de inflamación	Proteínas de bajo peso molecular que actúan mediando interacciones complejas entre células de linfoides, células inflamatorias y células hematopoyéticas.	Citocinas proinflamatorias IL1 α , IL6, IL17, IFN γ , TNF α , MCP1 en suero Citocinas anti- inflamatorias IL1 α , IL10 en suero	Cuantitativa continua	pg/ml

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se capturaron en una hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel 365 y se analizaron con el programa estadístico SPSS 25.

Para las variables continuas los resultados se presentan en promedios \pm desviación estándar, cuando las variables se distribuyan de forma normal, o en medianas y percentiles 25 y 75 en caso contrario; como frecuencia y en porcentajes se presentan las variables categóricas.

Para la comparación basal entre los grupos de estudio se utilizó la prueba T de Student para muestras independientes (variables con distribución normal), o la prueba U de Mann-Whitney (variables sin distribución normal) en el caso de las variables continuas. Para variables categóricas se utilizó la prueba X^2 .

La comparación entre los grupos después de la intervención se realizó mediante porcentajes de cambio y, se compararon con la prueba U de Mann-Whitney o T de Student para muestras independiente, de acuerdo con su distribución; para la comparación intragrupo se realizó la prueba T de Student para muestras relacionadas (variables con distribución normal), o la prueba de Wilcoxon (variables sin distribución normal). Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo fue sometido a evaluación y fue aprobado por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (**Número de Registro: IRE-1387- 1418-1**). Así mismo se solicitó la firma del consentimiento informado a cada uno de los participantes del estudio explicando en dicho documento las pruebas y procedimientos a realizar. El consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y en apego a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

RESULTADOS

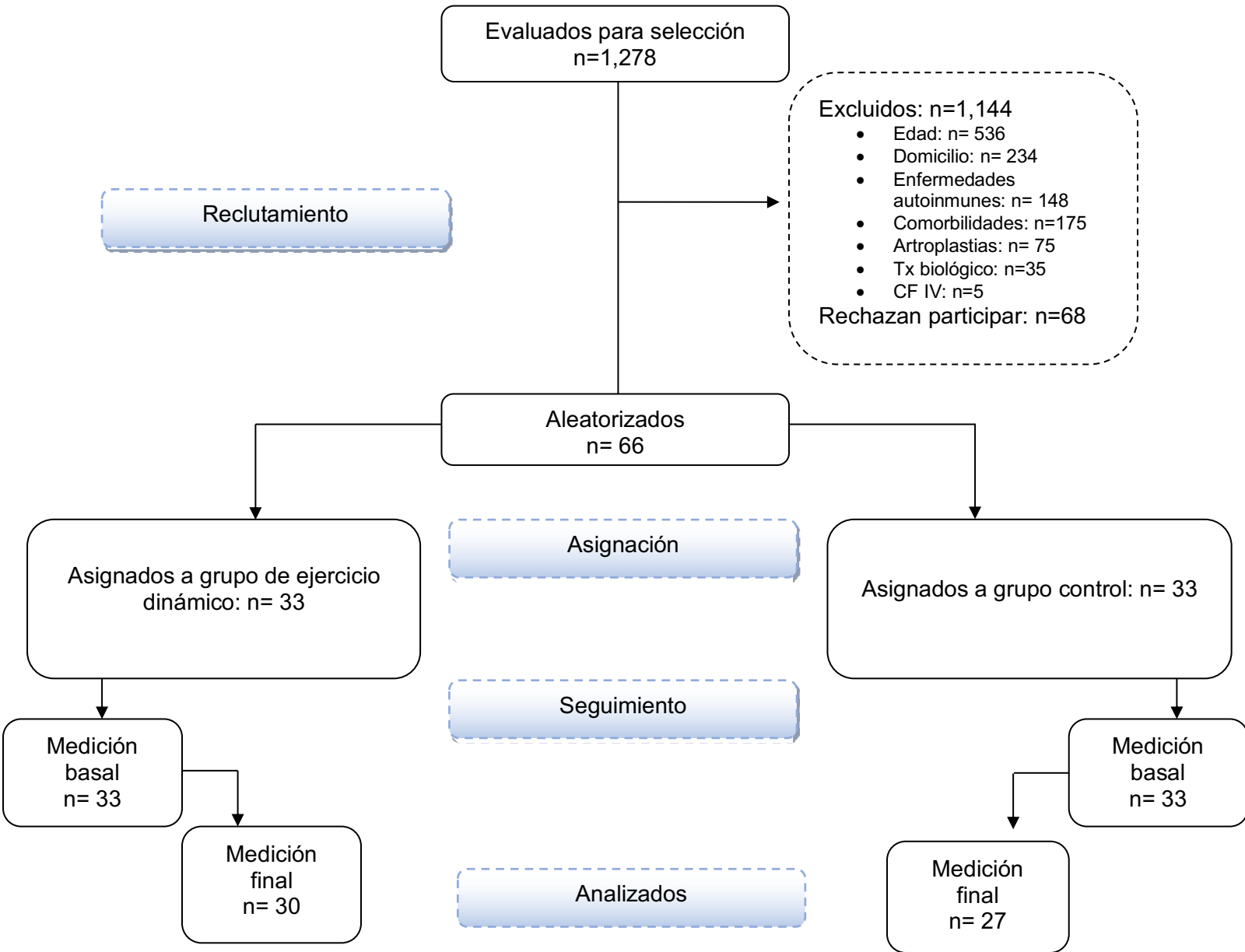


Figura 7. Diagrama de inclusión de pacientes.

Tabla 7. Características basales de los grupos de estudio.

Variables	Ejercicio (n=33)	Control (n=33)	p
Clínicas y demográficas			
Edad (años)	50.5 ± 11.1	47 ± 11	0.20
Tiempo de evolución (años)	13 (3.3 – 20)	10 (5.5 – 19)	0.79
IMC (Kg/m ²)	25.8 (23.3 – 29.3)	25.9 (23.7- 28.8)	0.50
Fuerza (Kg)	14.2 ± 5.3	13.5 ± 6.4	0.63
Dolor (EVA)	6 (4 - 8)	5 (4 - 7.5)	0.99
DAS 28	2.2. ± 0.85	2.7 ± 1	0.32
HAQ-Di	0.75 (0.2 – 1.3)	1 (0.4 – 1.3)	0.34
Comorbilidades			
Diabetes n (%)	2 (6)	2 (6)	0.99
Hipertensión n (%)	3 (9.1)	4(12.1)	0.69
Datos bioquímicos			
PCR (mg/L)	0.6 (0.2 – 1.2)	0.3 (0.2 – 0.7)	0.24
VSG (mm/h)	10 (5 - 16)	11 (6.3 – 17.3)	0.32
Tratamiento			
Cloroquina n (%)	4 (12.1)	4 (12.1)	0.99
Hidroxicloroquina n (%)	9 (27.3)	10 (32.3)	0.64
Glucocorticoides n (%)	10 (32.3)	7 (21.1)	0.48
Metotrexato n (%)	23 (69.7)	21 (63.3)	0.94
Sulfazalazina n (%)	6 (18.2)	8 (24.2)	0.40
Leflunomida n (%)	9 (27.3)	7 (21.1)	0.72

IMC, Índice de masa corporal; EVA, escala visual análoga; DAS 28, Disease Activity Score 28; HAQ-DI, Health assessment questionnaire disability index; PCR, proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular. Los datos son presentados en medias (± D.E.) o medianas (p25-p75), las variables cualitativas se presentan en frecuencia y porcentaje (%).

Un total de 66 mujeres con AR fueron incluidas en el estudio y asignadas de forma aleatoria a los dos grupos de estudio, 33 en el grupo de ejercicio dinámico y 33 en grupo control, todas las pacientes contaron con la medición basal; en cuanto a la medición final 3 pacientes del grupo de ejercicio y 6 del grupo control no concluyeron el seguimiento. Ver Figura 7.

La edad promedio de los pacientes fue de 50.5 ±11.1 años en el grupo de ejercicio dinámico, mientras que en el grupo control fue de 47±11años, el grupo de ejercicio dinámico contaba

con más años de evolución de la enfermedad en comparación con el grupo control.

No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a las características demográficas y clínicas basales, incluida la edad, el IMC, el tiempo de evolución de la enfermedad, las comorbilidades, la actividad de la enfermedad, los reactantes de fase aguda (VSG, PCR) o el tratamiento farmacológico. Todos los pacientes al inicio del estudio tenían baja actividad de la enfermedad (DAS28 <3.2). Los datos son presentados en la Tabla 7.

Tabla 8. Características basales de la dieta por grupo de estudio.

	Ejercicio (n=33)	Control (n=33)	p
Kilocalorías	1395 (1170 - 1687)	1424 (1142-1495)	0.75
Grasas (% kcal)	31 (23.9 – 36.3)	27 (21.2 – 37.2)	0.40
Proteínas (% kcal)	17.8 (14.6 – 24.1)	16.7 (13.8 – 22)	0.44
Hidratos de carbono (% kcal)	48.2 (42.2 – 66.2)	52.8 (43 – 64.7)	0.66
Ácidos grasos monoinsaturados (g)	13.3 (8.5 – 17.1)	13.9 (9.3 – 18.8)	0.68
Ácidos grasos poliinsaturados (g)	8.3 (5.2 – 12.6)	9.2 (6.1 – 13.2)	0.79
Ácidos grasos saturados (g)	12.6 (8.1 – 16.3)	10 (8 – 12.2)	0.11

Los datos se presentan como medianas (P25-P75).

En cuanto a las características basales por grupo de estudio respecto al consumo dietético (ver Tabla 8), ambos grupos presentaron un consumo similar en cuanto a kilocalorías, grasas, proteínas, hidratos de carbono, ácidos grasos monoinsaturados, polinsaturados y saturados.

En la Tabla 9 se pueden observar las diferencias entre aquellos pacientes que concluyeron el estudio y los que se perdieron durante el seguimiento. Aquellos pacientes que terminaron el estudio eran más jóvenes con una media de edad de 45.7 años, las concentraciones de los marcadores de inflamación en general eran mayores en aquellos que terminaron el estudio, exceptuando el TNF- α ; en cuanto a la calidad de vida fue similar en ambos grupos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas $p < 0.01$ en el marcador de TNF- β .

Tabla 9. Comparación de las características basales de los sujetos que finalizaron el seguimiento con aquellos que no terminaron.

Variables	Concluyeron el seguimiento n=57	Pérdidas de seguimiento n= 9	p
Edad (años)	45.7 ± 11.0	52.0 ± 12.2	0.15
Tiempo de evolución (años)	10.5 (3.8 – 20.2)	8.0 (4.8 – 12.5)	0.36
DAS28	3.0 (2.1 – 3.8)	2.2 (1.8 – 3.3)	0.20
HAQ	0.89 ± 0.63	1.0 ± 0.65	0.43
Marcadores Inflamatorios			
IL-1α (pg/ml)	49.6 (0 – 258.6)	0 (0 – 22.2)	0.09
IL-1β (pg/ml)	2.8 (0.6 – 15.7)	1.6 (0.3 – 7.6)	0.24
IL-6 (pg/ml)	5.4 (1.3 – 13.3)	5.1 (0.4 – 21)	0.72
TNF-β (pg/ml)	15.4 (0.3 – 115.9)	0 (0 – 16.8)	0.003
TNF-α (pg/ml)	9.8 (5.6 – 17.3)	11.6 (4.4 – 19.1)	0.58
IL1-ρα (pg/ml)	62.2 (15.4 – 235.8)	45.1 (0 – 69.9)	0.04
IL-10 (pg/ml)	5.4 (0 – 18)	4.32 (0 – 9.3)	0.30
Calidad de vida			
Puntaje Global	53.3 ± 11.2	55.4 ± 12.3	0.76

Los datos son presentados en medias y desviación estándar, mediana y percentiles (p25- p75), las variables cualitativas se presentan en frecuencia y porcentaje.

En la Tabla 10 se presentan los datos basales del puntaje de calidad de vida en ambos grupos de estudio, así como los cambios después de la intervención intragrupo y entre los grupos. Con respecto a la calidad de vida al inicio del estudio, ambos grupos presentaron puntajes similares en las distintas dimensiones, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a los cambios intragrupo podemos ver que el grupo de ejercicio aumento el puntaje en la dimensión de: función física, vitalidad, salud mental, y el puntaje global del cuestionario SF-36, todos estos cambios con diferencias estadísticamente significativas $p < 0.05$.

Tabla 10. Puntajes de calidad de vida basales y porcentajes de cambio después de 6 meses de intervención en calidad de vida.

VARIABLES	Ejercicio (n=30)	Control (n=27)	p
Función física			
Basal	62.5 (45 – 80)	63.8 (50 – 76)	0.84*
Final	85 (48.8 – 90)	60.7 (50 – 90)	
<i>p</i> **	0.01	0.47	
% cambio	14.3 (0 – 65.6)	-5.3 (-55.6 – 6.3)	0.005*
Rol Físico			
Basal	25 (0 – 100)	62.5 (25 – 100)	0.11*
Final	25 (25 – 100)	50 (0 – 87.5)	
<i>p</i> **	0.85	0.13	
% cambio	0 (0 -25)	-25 (-87.5 – 37.5)	0.85*
Rol emocional			
Basal	100 (0 – 100)	100 (0 – 100)	0.41*
Final	100 (58.3 – 100)	100 (0 – 100)	
<i>p</i> **	0.74	0.97	
% cambio	0	0	0.99*
Vitalidad			
Basal	54.7 ± 22.1	52.7 ± 21.2	0.72
Final	64.3 ± 18.7	52.1 ± 20.8	
<i>p</i> ††	0.01	0.82	
% cambio	12 (0 - 62)	-4.8 (-55.5 – 5)	0.002*
Salud mental			
Basal	67 ± 17.5	62.3 ± 24.4	0.39†
Final	75.3 ± 15.2	65.7 ± 19.6	
<i>p</i> ††	0.02	0.06	
% cambio	7.5 (-5 – 24.8)	-10 (-60 – 2.9)	0.001*
Función social			
Basal	78.8 (50 – 100)	67.5 (53.2 – 90)	0.49*
Final	77.5 (67.5 - 100)	68.2 (55 – 100)	
<i>p</i> **	0.82	0.51	
% cambio	0 (0 – 29.3)	0 (-50 – 50.4)	0.87*
Dolor corporal			
Basal	51.8 ± 24.4	44.1 ± 21.4	0.20†
Final	68.6 ± 14.1	57.4 ± 23.1	
<i>p</i> ††	0.29	0.77	
% cambio	27.5 (3.2 – 42.3)	33.2 (-69.7 – 67.9)	0.63*
Salud general			
Basal	54 ± 19.9	52 ± 19	0.69†
Final	69 ± 19	37.2 ± 21	
<i>p</i> ††	0.13	0.01	
% cambio	13.3 (1.5 – 82.5)	-30.8 (-72.2 – 6.6)	0.04*
Global			
Basal	58.7 ± 20.6	57.1 ± 21.2	0.76†
Final	70.2 ± 14.7	58.1 ± 1	
<i>p</i> ††	0.03	0.74	
% cambio	25.9 (2.5 – 31.8)	4.5 (-64.2 – 3.9)	0.001

Los datos son presentados en promedio ± D.E. o medianas (p25-p75),

* Analizado con U de Mann-Whitney.

** Analizado con la prueba de Wilcoxon.

† Analizado con T de Student.

†† Analizado con T de Student para muestras relacionadas.

Por otro lado, el grupo control presentó cambios estadísticamente significativos en la dimensión de salud general donde el puntaje disminuyó de 52 a 37.2 ($p < 0.05$). En el resto de las dimensiones no se encontraron cambios intragrupo estadísticamente significativos.

Con respecto a los cambios entre los grupos, se puede observar que la dimensión de función física aumentó un 14.3% en el grupo de ejercicio comparado con una disminución del 5.3% del grupo control ($p < 0.01$), de manera similar en la dimensión de vitalidad el grupo de ejercicio aumentó un 12% y en el grupo control disminuyó un 4.3% ($p < 0.01$), en cuanto a la salud mental el grupo de ejercicio aumentó 7.5% y el grupo control disminuyó un 10%, en la dimensión de salud general se observó que el grupo de ejercicio incrementó su puntaje un 13.3% mientras que en el grupo control disminuyó un 30% ($p < 0.05$). El puntaje global de calidad de vida incrementó en el grupo de ejercicio mientras que en el grupo control disminuyó con una $p < 0.01$. En el resto de las dimensiones no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

En la Tabla 11 se presentan las concentraciones basales de los marcadores inflamatorios en ambos grupos de estudio, así como los cambios después de la intervención intragrupo y entre los grupos. Con respecto a las concentraciones de los marcadores inflamatorios basales, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio. En cuanto a los cambios intragrupo podemos observar que el grupo de ejercicio disminuyó las concentraciones de los siguientes marcadores: IL-1 α , TNF- α y TNF- β ($p < 0.05$)

Por otro lado, el grupo control presentó cambios estadísticamente significativos en las concentraciones de IL-6, donde aumentó sus concentraciones de 5.2 a 19.6 ($p < 0.05$). En el resto de los marcadores inflamatorios no se encontraron cambios estadísticamente significativos intragrupo.

Tabla 11. Concentraciones de los marcadores inflamatorios basales y porcentajes de cambio después de 6 meses de intervención en calidad de vida.

Variables	Ejercicio (n=30)	Control (n=27)	p*
Proinflamatorias			
IL-1α (pg/mL)			
Basal	12.3 (5 – 344)	10.4 (0 – 134 .4)	0.72
Final	9.4 (0 - 97)	13.7 (0 - 116)	
p**	0.02	0.84	
% cambio	-63.1 (-100 – 1.5)	37.6 (-100 - 55.7)	0.004
IL-1β (pg/mL)			
Basal	3.2 (1.4 – 14.3)	3.1 (0.2 – 16.5)	0.80
Final	3.2 (0.2 – 14.7)	5.9 (0.1 – 17.7)	
p**	0.97	0.54	
% cambio	0 (-12 – 38.3)	17.6 (-55.1 – 19.6)	0.30
IL-6 (pg/mL)			
Basal	6.7 (0.1 – 13.7)	5.2 (1.6 – 20.4)	0.71
Final	4.7 (0 - 16.5)	19.6 (2 – 23.7)	
p**	0.06	0.03	
% cambio	-10.4 (-79.2 – 10.5)	45.6 (-70.7 – 116.5)	0.03
TNF-α (pg/mL)			
Basal	7.8 (5.6 – 16.2)	10.1 (5.8 – 20.6)	0.40
Final	11.7 (6.2 – 27.5)	16.3 (7.1 – 29.2)	
p**	0.04	0.28	
% cambio	25.4 (0.5 – 31.8)	35.6 (-3.6 – 42.1)	0.03
TNF-β (pg/mL)			
Basal	25.4 (0 – 114.2)	20.8 (0 – 95)	0.62
Final	1.8 (0 – 46.9)	17.8 (0 - 127)	
p**	0.03	0.22	
% cambio	-10.7 (-76.5 – 5)	3.2 (-56.1 – 4.7)	0.04
Antiinflamatorias			
IL-10 (pg/mL)			
Basal	4.9 (0 – 13.8)	6.7 (0 – 19.3)	0.36
Final	6 (0 – 11.8)	8.6 (2 - 52)	
p**	0.27	0.52	
% cambio	2 (-28.5 – 0)	3.6 (-10.4 – 90)	0.27
IL-1ra (pg/mL)			
Basal	53.3 (8.7 – 196.3)	40.03 (11.5 – 216.2)	0.92
Final	31.3 (7.5 – 132.8)	79.6 (15.6 – 211.3)	
p**	0.09	0.63	
% cambio	-29.4 (-63.5 – 0)	27 (-21.1 – 52.5)	0.06

Los datos son presentados mediana (p25-p75),

* Analizado con U de Mann-Whitney.

** Analizado con la prueba de Wilcoxon.

† Analizado con T de Student.

†† Analizado con T de Student para muestras relacionadas.

Con respecto a los cambios entre los grupos, se puede observar que en el marcador de IL-1 α el grupo de ejercicio disminuyó sus concentraciones un 63.1% mientras que el grupo control las aumentó un 37.6% ($p < 0.05$), en cuanto a los cambios en el marcador de IL-6 el grupo de ejercicio disminuyó en 10.4% y el grupo control aumentó 45.6 %, esta diferencia fue estadísticamente significativa con una $p < 0.05$, de manera similar en el marcador de TNF- β el grupo de ejercicio disminuyó un 10.7% mientras que el grupo control hubo un aumento del 3.2% $p < 0.05$. Por otro lado, en el marcador de TNF- α ambos grupos aumentaron sus concentraciones después del estudio y esta diferencia fue estadísticamente significativa $p < 0.05$. En el resto de los marcadores proinflamatorios y antiinflamatorios no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

DISCUSIÓN

En la artritis reumatoide, se ha descrito el ciclo vicioso que hace referencia a los cambios estructurales de las articulaciones provocadas por mecanismos de inflamación. Estos cambios, junto con la inflamación crónica, generan dolor intenso en los pacientes, el cual, aunados con los cambios estructurales en las articulaciones, provocan discapacidad funcional, lo que a su vez repercute en la disminución de la actividad física y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas, cardiovasculares y alteraciones de la composición corporal. Estos factores contribuyen a una calidad de vida y esperanza de vida disminuidas.⁴⁶

El principal hallazgo del presente estudio fue la disminución significativa de las concentraciones séricas de IL-1 α , IL-6, TNF- α , TNF- β , en comparación con un grupo control que recibió únicamente recomendaciones generales sobre actividad física después de la implementación de un programa de ejercicio dinámico durante 24 semanas en mujeres con AR. Esto sugiere que el ejercicio dinámico, en combinación con el tratamiento farmacológico, puede ayudar a modular la respuesta inflamatoria, mejorando así los síntomas y en consecuencia la calidad de vida en las dimensiones de función física, salud mental, vitalidad y salud general.

En sujetos sanos, se sabe que el ejercicio reduce la inflamación mediante la liberación de ciertas citocinas antiinflamatorias, como IL-10 e IL-1Ra, estimulada por IL-6 a través de la contracción de las fibras musculares; Estas citocinas ayudan a reducir los niveles circulantes de monocitos y macrófagos, lo que a su vez disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF- α .⁴⁶⁻⁴⁸

Es importante mencionar que los resultados de estudios previos sobre los efectos del ejercicio en pacientes con AR no son similares a los encontrados en la presente investigación. Por ejemplo, un estudio piloto realizado por Bartlett et al. comparó el efecto de 10 semanas de ejercicio intenso en pacientes con AR y no encontró cambios significativos después de la intervención sobre las concentraciones de IL-6 y TNF- α ; y, al igual que nuestro estudio, no encontró diferencias en IL-1 β e IL-10.⁴⁹ Por otro lado, Bearne et al. estudiaron el efecto de un programa de rehabilitación de 5 semanas que consistió en 10 sesiones de ejercicio diseñadas para aumentar la fuerza del cuádriceps, en sujetos con AR (n = 46) y los compararon con sujetos sanos (n = 47). Al final del estudio, no se encontraron cambios en ningún grupo de estudio en los niveles de IL-1 β , TNF- α e IL-6.⁵⁰ Estas diferencias podrían atribuirse a factores como la duración, intensidad y tipo de ejercicio, así como a las características de la población estudiada.

En referencia a que no se observaron cambios estadísticamente significativos en las concentraciones de citocinas antiinflamatorias (IL-10 e IL-1Ra), consideramos que es necesario aumentar el tiempo de la realización del ejercicio para observar un aumento en las concentraciones de éstas.⁵¹

En cuanto a los resultados en la calidad de vida, diversos estudios han explorado los efectos del ejercicio físico en diferentes modalidades, intensidades y frecuencias, mostrando resultados favorables. Bilberg et al. implementaron en pacientes con AR un programa de ejercicios acuáticos dos veces por semana durante 12 semanas, donde observaron una mejora estadísticamente significativa en todas las dimensiones del cuestionario SF-36,⁵² por

otro lado Haglo et al, llevaron a cabo un estudio en pacientes con espondiloartritis, AR, o lupus eritematoso sistémico, donde realizaron ejercicio de fuerza específicamente de miembros inferiores, 2 veces por semana durante 10 semanas, encontrando mejoras en las dimensiones de función física, salud general y vitalidad.⁵³

Nuestro estudio sugiere que el ejercicio debe formar parte integral del tratamiento de los pacientes con AR y debe adaptarse a la situación clínica de cada paciente, como la situación articular, la actividad de la enfermedad, el nivel de discapacidad, para evitar causar molestias por lo que debe supervisarse por expertos en el área.

El presente trabajo de investigación tiene algunas limitaciones, el programa de ejercicio está diseñado para ser aplicado en pacientes con AR con clase funcional I a II, los pacientes con clase funcional III-IV no son adecuados para llevar a cabo este programa por las limitaciones funcionales y la dependencia para realizar cualquier tipo de actividad.⁴ Los pacientes con artroplastias totales o parciales tampoco son adecuados para llevar a cabo el programa ya que la dinámica articular se encuentra alterada. Las pérdidas de seguimiento en el grupo control superan el 10% lo cual podría tener impacto en los resultados.

Respecto a las fortalezas de esta investigación, una de las características importantes de esta investigación es la combinación de distintos componentes del ejercicio que tienen como objetivo preservar o aumentar la calidad de vida de estos pacientes, a través de la regulación de la respuesta inmune; el protocolo de ejercicio se adaptó a las necesidades individuales sin que se perdiera la estructura original; adicionalmente fue diseñado y supervisado por un profesional en rehabilitación que se aseguraba de la intensidad, el tiempo y la correcta ejecución de cada uno de los ejercicios a realizar; además el programa de ejercicio se llevó de forma grupal lo que permitió el intercambio de experiencias de todos los participantes, y aumentar la motivación. Por otro lado, de acuerdo con la literatura diferentes tipos de ejercicio se han implementado en esta población, la gran mayoría se ha centrado en disminuir el riesgo a enfermedades cardiovasculares y no en la calidad de vida.^{22,32,54}

CONCLUSIÓN

El ejercicio dinámico disminuye las concentraciones de IL-1 α , IL-6, TNF- α , TNF- β y mejora la calidad de vida en las dimensiones de función física, salud general, vitalidad y salud mental en comparación con solo recibir recomendaciones generales de actividad física, higiene articular y/o aplicación de agentes físicos en mujeres con artritis reumatoide con actividad baja de la enfermedad y tratamiento farmacológico estándar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham OC, et al. Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:2569-2581.
2. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001; 15:903-11.
3. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in México. A study of 5 regions base on the COPCORD methology. *J. Rheumatol.* 2011; 86:3-8.
4. Hochberg M, Chang R, Dwosh I, Lyndsey S, Pincus T. et al. 'The American College of Rheumatology 1991 Revised Criteria for the Classification of Global Functional Status in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 1991; 35:498 – 502.
5. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980; 23:137-45.
6. Esteve- Vives J, Batlle- Gualda E, Reig A. Spanish versión of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. *J Rheumatol.* 1993; 20:2116-22.
7. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The Clinical Features of Rheumatoid Arthritis, *European Journal of Radiology.* 1998; 27: S18–24.
8. Choy E. Understanding the dynamic: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2012; 51: v3–11.
9. Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleukins network in rheumatoid arthritis pathophysiology: beyond proinflammatory cytokines. *Reumatología clinica.* 2011; 6S: S20–24.
10. Gibofsky A. Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Managed Care.* 2012; 18: S295–302.
11. Gomez-Vaquero C, Nolla JM, Fiter J, Ramon JM, Concustell R. et al. Nutritional Status in Patients with Rheumatoid Arthritis *Joint, Bone, Spine Revue Du Rhumatisme.* 2010; 68: 403–9.

12. Oranskiy SP, Yeliseyeva LN, Tsanaeva AV, Zaytseva NV. Body Composition and Serum Levels of Adiponectin, Vascular Endothelial Growth Factor, and Interleukin-6 in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Croatian Medical Journal*. 2012; 53: 350-6.
13. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress and documentation. *Journal of Rheumatology*. 2003, 30: 167-78
14. Alarcón G. Clinimetría propia o adaptada en la evaluación del paciente con artritis reumatoide: El "HAQ-Perú"; *Revista Peruana de Reumatología* 2:19-9
15. González-Cernadas L, Rodríguez-Romero L, Carballo-Costa L. Importancia de Los Aspectos Nutricionales En El Proceso Inflamatorio de Pacientes Con Artritis Reumatoide. Una Revisión, *Nutricion Hospitalaria*. 2014; 29:237-45.
16. Birger-Hagen K, Gjeitung-Byfuglien M, Urke-Olsen S, Smedslund G. Dietary Interventions for Rheumatoid Arthritis, *The Cochrane Database of Systematic Review*. 2009.
17. McCann K, Nutrition and Rheumatoid Arthritis, *The Journal of Science and Healing*. 2007; 36:616-618.
18. Withall J, Haase AM, Walsh NE, Young A, Cramp F. Physical Activity engagement in early rheumatoid arthritis: a qualitative study to inform intervention development' *Physiotherapy*. 2016; 102: 264-71.
19. Veldhuijzen van Zanten JJ, Rouse PC, Hale ED, Ntoumanis N, Metsios GS. et al. Perceived Barriers, Facilitators and Benefits for Regular Physical Activity and Exercise in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Literature, *Sports Medicine*. 2015; 45:1401-12.
20. Giavasopoulos EK. Rehabilitation in Patients with Rheumatoid Arthritis, *Health Science Journal*. 2008; 2: 61-74.
21. Semble LE, Therapeutic exercise for rheumatoid arthritis and osteoarthritis, *Seminars in Arthritis Rheumatism*, 1990; 20: 32-40.
22. Hurkmans E, Van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic Exercise Programs (Aerobic Capacity and / or Muscle Strength Training) in Patients with Rheumatoid Arthritis (Review), *The Cochrane Collaboration*. 2009; 7: 1-61.
23. Kettunen JA, Kujala UM. Exercise Therapy for People with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2004; 14: 138-42.

24. Perandini LA, De Sá-Pinto AL, Roschel H, Benatti FB, Lima FR. et al. Exercise as a Therapeutic Tool to Counteract Inflammation and Clinical Symptoms in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2012; 12: 218–24.
25. Petersen AM, Pedersen BK. The Anti-Inflammatory Effect of Exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2005; 98: 1154–62.
26. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS. et al. The Anti-Inflammatory Effects of Exercise: Mechanisms and Implications for the Prevention and Treatment of Disease. *Nature reviews.Immunology*. 2011; 11:607–15.
27. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2008; 2008:109502.
28. De Jong Z, Munneke M, Lems WF, Zwinderman AH, Kroon HM. et al. Slowing of Bone Loss in Patients with Rheumatoid Arthritis by Long-Term High-Intensity Exercise: Results of a Randomized, Controlled Trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 50:1066–76.
29. Lemmey AB, Williams SL, Marcora SM, Jones J, Maddison PJ. Are the Benefits of a High-Intensity Progressive Resistance Training Program Sustained in Rheumatoid Arthritis Patients? A 3-Year Follow up Study, *Arthritis Care and Research*. 2012; 64: 71–75.
30. Pereira-Nunes AC, Natour J, De Moura-Castro CH, Eloi M, Lombardi J. Dynamic Exercise Programs (Aerobic Capacity And/or Muscle Strength Training) in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2017; 20: 1704-1713.
31. Häkkinen A, Sokka T, Hannonen P. A Home-Based Two-Year Strength Training Period in Early Rheumatoid Arthritis Led to Good Long-Term Compliance: A Five-Year Followup. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 51: 56–62.
32. Wadley AJ, Veldhuijzen van Zanten JJ, Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Smith JP. et al. Three Months of Moderate-Intensity Exercise Reduced Plasma 3-Nitrotyrosine in Rheumatoid Arthritis Patients, *European Journal of Applied Physiology*, 2014; 114: 1483–92.
33. Sandstad J, Stensvold D, Hoff M, Nes BM, Arbo L. et al. The Effects of High Intensity Interval Training in Women with Rheumatic Disease: A Pilot Study. *European Journal of Applied Physiology*. 2015; 115:2081–89.
34. Baslund B, Lyngberg K, Andersen V, Halkjaer J, Hansen M. et al. Effect of 8 Wk of Bicycle Training on the Immune System of Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Appl Physiol*. 1993; 75:1691–95.

35. Thompson D, Markovitch D, Betts JA, Mazzatti D, Turner J. et al. Time course of changes in inflammatory markers during a 6-mo exercise intervention in sedentary middle –aged men: a randomized –controlled trial. *Journal of Applied Physiology*. 2010; 108: 769-779.
36. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U,. et al. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients.*International Journal of Cardiology*. 2005; 100: 93-99.
37. Kadoglou N, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G. et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2007; 837-843.
38. Williams MA, Williamson EM, Heine PJ, Nichols V, Glover MJ, Dritsaki M, et al. Strengthening And stretching for Rheumatoid Arthritis of the Hand (SARAH). A randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19.
39. Nordgren B, Fridén C, Demmelmaier I, Bergström G, Lundberg IE, Nessen T, Dufour AB, Opava CH; PARA Study Group. An Outsourced Health-enhancing Physical Activity Program for People with Rheumatoid Arthritis: Study of the Maintenance Phase. *J Rheumatol*. 2018; 45:1093-1100
40. Matukat K, Rennert D, Brandes I, Ehlebracht-König I, Kluge K, Mau W. Short- and long-term effects of intensive training and motivational programme for continued physical activity in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2014; 50:395-409.
41. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid Arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2010; 24:733–745.
42. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2005; 4:130-136.
43. Burgos-Vargas R, Catoggio LJ, Galarza-Maldonado C, Ostojich K, Cardiel MH. Current Therapies in Rheumatoid Arthritis: A Latin American Perspective. *Reumatología Clínica*. 2013; 92:106–12.
44. Jennifer K C. Benefits of Exercise in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Aging Research*. 2011; 640-681.
45. De Jong Z, Munneke M, Kroon H, Van Schaardenburg D, Dijkmas B, et al. Long-term follow-up of a high-intensity exercise program in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2009; 28:663-671.
46. Benatti, F. B., Pedersen, B. K. Exercise as an anti-inflammatory therapy for

- rheumatic diseases - Myokine regulation. *Nature Reviews Rheumatology*. **11**(2), 86–97 (2015).
47. Fariborz H, Tahereh A, Sajad A. Effects of sprint interval and continuous endurance training on serum levels of inflammatory biomarkers. *J Diabetes Metab Disord*. 2013; 12: 22.
48. Burghardt RD, Kazim MA, Rüther W, Niemeier A, Strahl A. The impact of physical activity on serum levels of inflammatory markers in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Int*. 2019; 39: 793–804.
49. Bartlett DB, Willis LH, Slentz CA, Hoselton A, Kelly L, Huebner JL, Kraus VB, Moss J, Muehlbauer, Spielmann G et al. Ten weeks of high-intensity interval walk training is associated with reduced disease activity and improved innate immune function in older adults with rheumatoid arthritis: A pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20: 1–15.
50. Bearne ML, Scott DL, Hurley MV. Exercise can reverse quadriceps sensorimotor dysfunction that is associated with rheumatoid arthritis without exacerbating disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41:157–166.
51. Isaacs JD. The changing face of rheumatoid arthritis: sustained remission for all? *Nat Publ Gr*. 2010; 10: 605–11.
52. Bilberg A, Ahlmén M, Mannerkorpi K. Moderately intensive exercise in a temperate pool for patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:502–508.
53. Haglo, H., Berg, O. K., Hoff, J., Helgerud, J., & Wang, E. (2022). Maximal strength training in patients with inflammatory rheumatic disease: implications for physical function and quality of life. *European journal of applied physiology*. 2022;122: 1671–1681.
54. Baillet, A. et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care & Research*. **62**(7), 984–92 (2010).

ANEXOS
Hoja de recolección de datos

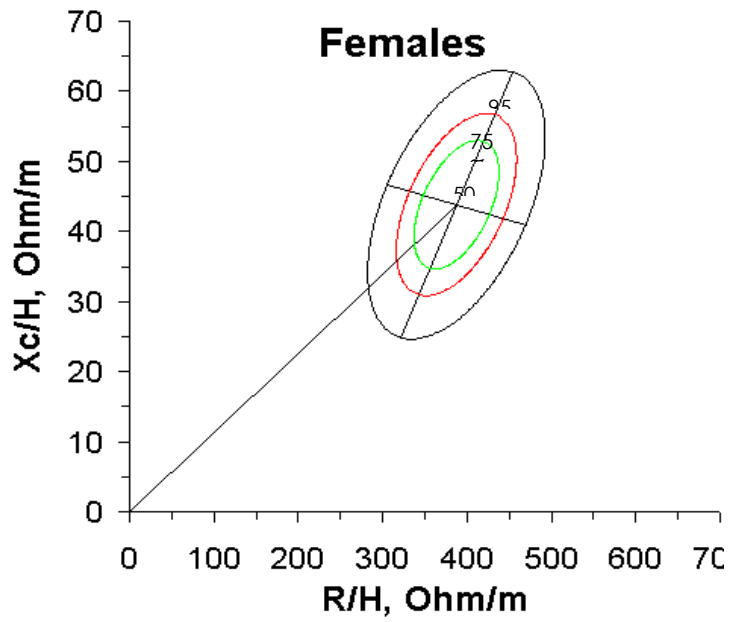
DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA

SERVICIO DE FISIOTERAPIA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

		Folio:		No. de Registro:										
Nombre:				Fecha:										
Fecha de Nacimiento:				Edad:		Sexo: (M) (F)								
Ocupación:				Teléfono:										
INDICADORES CLÍNICOS														
Fecha														
Medición	Basal			3 meses			6 meses							
Disnea														
Fatiga														
Dolor														
Inflamación														
Sensibilidad														
Edema														
Capacidad funcional	(1) (2) (3) (4)			(1) (2) (3) (4)			(1) (2) (3) (4)							
Tiempo de Evolución				Comorbilidades			ECV	D	HTA	Ca	H	O	Di	N
<p>1) Completamente capaz de realizar actividades de la vida diaria (autocuidado, profesionales y pasatiempo) 2) Capaz de realizar actividades de la vida diaria (autocuidado y profesional) con limitación para llevar a cabo actividades de pasatiempo 3) Capaz de realizar actividades de autocuidado con limitación para llevar a cabo actividades de autocuidado con limitación para llevar a cabo actividades profesionales y de pasatiempo 4) Limitación de realizar actividades de cualquier tipo EVC-Enfermedad Cardiovascular, D-Diabetes, HTA-Hipertensión Arterial, Ca-Cáncer, O-Obesidad, H-Hepatopatías, Di-Dislipidemias, N-Nefropatías</p>														
CAMINATA DE 6 MINUTOS														
Fecha														
Medición	Basal			3 meses			6 meses							
Fases	Inicio	6 min	8 min	Inicio	6 min	8 min	Inicio	6 min	8 min					
Frecuencia Cardíaca														
Frecuencia Respiratoria														
PAS / PAD														
Oximetría														
Distancia (metros) (8.26)														
Tiempo (minutos)														
METS														
Niv. Fís. de Cans. Sub.							Borg=							
<p>NFCS: 1=Sin cansancio, 2=Ligeramente cansado, 3=Ni relajado ni cansado, 4=Moderadamente cansado, 5=Muy cansado Borg: 0=Nada, 1=Muy muy ligero, 2=Muy ligero, 3=Ligero, 4=Moderado, 5=Un poco pesado, 6=Pesado, 7,8=Muy Pesado, 9,10=Extremadamente pesado</p>														
INDICADORES BIOQUÍMICOS														
Fecha														
Medición	Basal			3 meses			6 meses							
Proteína C-Reactiva														
VSE														
Colesterol Total														
C-HDL														
C-LDL														

Trigliceridos			
Glucosa			
Albúmina			
Creatinina			
Hemoglobina			
Hematocrito			
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO			
Fecha			
Medición	Basal	3 meses	6 meses
Clorioquina			
Hidroxiclороquina			
Glucocorticoides			
Metotrexato			
Sulfazalazina			
Leflunomida			
Azatioprina			
INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS E IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA			
Fecha			
Indicador	Basal	3 meses	6 meses
Edad			
Peso (Kg)			
Talla (cm)			
IMC (Kg/m ²)			
Dinamometría (Kg)			
Brazo (cm)			
Cintura (cm)			
Cadera (cm)			
5 kHz			
50 kHz			
100 kHz			
200 kHz			
I.I			
3er Espacio			
TBW (% / Lt)			
ECW (% / Lt)			
	Body Stat	RJL	Body Stat
(R)			
(Xc)			
ÁF			
R/H			
Xc/H			
Cuadrante			
Hidratación			
Percentil			



	Icono	Fecha
Basal		
3 meses		
6 meses		

RECORDATORIO DE 24 HORAS				FECHA: / /	
TIEMPO DE COMIDA	HORA	PLATILLO	INGREDIENTES	PORCIÓN	

HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE					FECHA: / /	
Durante la ÚLTIMA SEMANA , ¿ha sido usted capaz de...	Sin dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	Incapaz de hacerlo	BAREMO	
VESTIRSE					PD	HAQ
1. Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones?					0	0.000
LEVANTARSE					1	0.125
2. Enjabonarse la cabeza?					2	0.250
3. Levantarse de una silla sin brazos?					3	0.375
4. Acostarse y levantarse de la cama?					4	0.500
COMER					5	0.625
5. Cortar un filete de carne?					6	0.750
6. Abrir un cartón de leche nuevo?					7	0.875
7. Servirse una bebida?					8	1.000
CAMINAR					9	1.125
8. Caminar fuera de casa por un terreno llano?					10	1.250
9. Subir cinco escalones?					11	1.375
HIGIENE					12	1.500
10. Lavarse y secarse todo el cuerpo?					13	1.625
11. Sentarse y levantarse del retrete?					14	1.750
12. Ducharse?					15	1.875
ALCANZAR					16	2.000
13. Coger un paquete de 1 Kg. de una estantería colocada por encima de su cabeza?					17	2.125
14. Agacharse y recoger ropa del suelo?					18	2.250
PRENSIÓN					19	2.375
15. Abrir la puerta de un coche?					20	2.500
16. Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?					21	2.625
17. Abrir y cerrar los grifos?					22	2.750
OTRAS					23	2.875
18. Hacer los recados y las compras?					24	3.000
19. Entrar y salir de un coche?						
20. Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?						
Señale para qué actividades necesita la ayuda de otra persona:						
Vestirse, Asearse		Levantarse		Comer		Caminar, Pasear
Higiene Personal		Alcanzar		Abrir y cerrar cosas		Recados y tareas de casa
Señale si utiliza alguno de estos utensilios habitualmente:						
Bastón, muletas, andador o silla de ruedas				Cubiertos de mango ancho		
Asiento o barra especial para el baño				Asiento alto para el retrete		
Abridor para taros previamente abierto						

EVALUACIÓN GLOBAL DE LA ENFERMEDAD EFECTUADA POR EL PACIENTE FECHA / /

Por favor, le agradeceríamos que contestara las siguientes preguntas un día antes de la consulta con su Reumatólogo

1. ¿Cómo se encuentra su artritis en comparación con la última visita?

Mucho mejor		Algo mejor		Igual		Algo peor		Mucho peor
-------------	--	------------	--	-------	--	-----------	--	------------

2. ¿Cuánto dolor ha notado durante la última semana?

Ningún dolor _____ Máximo dolor

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. En general, ¿cómo se ha encontrado su artritis durante la última semana?

Muy bien _____ Muy mal

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

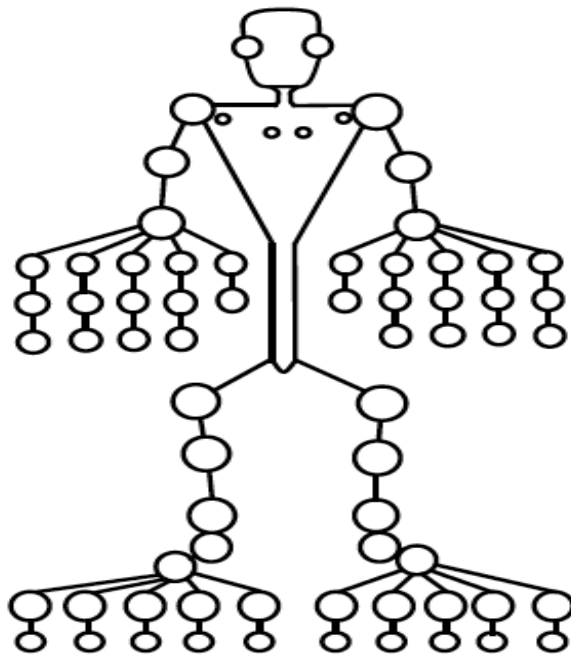
EVALUACIÓN GLOBAL DE LA ENFERMEDAD EFECTUADA POR EL MÉDICO FECHA / /

Muy bien _____ Muy mal

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

NAT28		NAD28		VSG		PCR		DAS28	
-------	--	-------	--	-----	--	-----	--	-------	--

NAT28=número de articulaciones tumefactas basado en un recuento articular de 28 articulaciones, **NAD28**= número de articulaciones dolorosas basado en un recuento articular de 28 articulaciones, **VSG**=velocidad de sedimentación globular, **PCR**=proteína C-reactiva.



1.- En general, usted diría que su **salud** es:

- 1 Excelente 2 Muy buena 3 Buena 4 Regular 5 Mala

2.- ¿Cómo diría que es su **salud actual**, comparada con la de hace un año?

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año 2 Algo mejor ahora que hace un año
3 Más o menos igual que hace un año 4 Algo peor ahora que hace un año
5 Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3.- Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

4.- Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

5.- Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

6.- Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

7.- Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

8.- Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- 1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

9.- Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

- 1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

10.- Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

- 1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

11.- Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

12.- Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- 1 Sí, me limita mucho 2 Sí, me limita un poco 3 No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13.- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1 Sí 2 No

14.- Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

1 Sí 2 No

15.-Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 Sí 2 No

16.-Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

1 Sí 2 No

17.-Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí 2 No

18.-Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí 2 No

19.-Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí 2 No

20.-Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1 Nada 2 Un poco 3 Regular 4 Bastante 5 Mucho

21.-¿Tuvo **dolor** en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

1 No, ninguno 2 Sí, muy poco 3 Sí, un poco
4 Sí, moderado 5 Sí, mucho 6 Sí, muchísimo

22.-Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1 Nada 2 Un poco 3 Regular 4 Bastante 5 Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23.-Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de **vitalidad**?

1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces
4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca

24.-Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy **nervioso**?

1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces
4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca

25.-Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan **bajo de moral** que nada podía animarle?

1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces
4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca

26.-Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió **calmado y tranquilo**?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces
4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca

27.-Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo **mucha energía**?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces
4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca

28.-Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió **desanimado y triste**?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces
4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca

29.-Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió **agotado**?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces
4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca

30.-Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió **feliz**?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces
4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca

31.-Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió **cansado**?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces
4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca

32.-Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1 Siempre 2 Casi siempre 3 Muchas veces
4 Algunas veces 5 Sólo alguna vez 6 Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33.-Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé
4 Bastante falsa 5 Totalmente falsa

34.-Estoy tan sano como cualquiera.

- 1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé
4 Bastante falsa 5 Totalmente falsa

35.-Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé
4 Bastante falsa 5 Totalmente falsa

36.-Mi salud es excelente.

- 1 Totalmente cierta 2 Bastante cierta 3 No lo sé
4 Bastante falsa 5 Totalmente falsa

Consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

“IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE EJERCICIOS EN CONJUNTO CON UNA DIETA BASADA EN EL PATRÓN MEDITERRÁNEO SOBRE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD, COMPOSICIÓN CORPORAL Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE”

(9 DE NOVIEMBRE DE 2016, 3DA VERSIÓN)

Investigador principal: Dra. Lilia Castillo Martínez.

Dirección del investigador: Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F., MEXICO

Teléfono: 54870900 Ext. 2193 ó 2234, **Teléfono de Emergencias:** 54870900 Ext. 5981 ó 5982 ó 5983

Investigadores participantes:

Dra. Lilia Castillo Martínez

Dr. Jorge Alcocer Varela,

Dra. Andrea Hinojosa Azaola

L.T.F. Rocío Cervantes Gaytan

M. en C. Juan Antonio Pineda Juárez

L.T.F. Enrique Villaseñor

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: 2da versión, 27 de Octubre de 2016

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar solo o con usted decida consultarlo para decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá

efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de que son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello los prejuicios se cree que continuar con la atención y el tratamiento.
- VIII. La seguridad de que no va a identificar al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso de proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esto podría afectar a la disposición para continuar su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación. Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de dar una decisión final en los días futuros.

Estimado
Sr.(a) _____

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: Evaluar un programa de ejercicio dinámico en conjunto con una dieta individualizada basada en la dieta mediterránea sobre su composición corporal, movilidad articular, actividad de la enfermedad y calidad de vida.

La duración del estudio es: de 6 meses.

El número aproximado de participantes será: de 122 pacientes divididos en dos grupos.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características:

- Dolor y/o inflamación en sus articulaciones
- Fatiga
- Falta de aire
- Ganancia o pérdida de peso de forma abrupta
- Disminución o dificultad para realizar sus actividades cotidianas

El tratamiento que será evaluado es: un programa de ejercicio dinámico más el consumo de una dieta basada en la dieta mediterránea.

Será comparado contra: los pacientes que sólo lleven el programa de ejercicio dinámico.

Su probabilidad para ser asignado a uno de los grupos antes mencionado es: del 50 %

Su participación en el estudio consiste en: Acudir a las sesiones del ejercicio dentro del servicio de Fisioterapia del INCMNSZ dos veces por semana durante 6 meses y consumir la dieta prescrita según sea el caso.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de:

- En la primer visita se obtendrá su historia clínica, se le realizaran mediciones para determinar su composición corporal; es decir sabremos la cantidad de músculo y grasa que usted tiene, las cuáles consistirán en conectar 2 electrodos en su pie y mano derecha, por un lapso no mayor de 10 segundos. También se le realizarán mediciones de su peso, estatura y circunferencias de cintura, cadera y brazo además de una caminata de 6 minutos que es una prueba de esfuerzo físico en la cual se registrará su frecuencia cardiaca, presión arterial, cantidad de oxígeno (todas estas mediciones serán antes y después de la prueba) y la cantidad de metros recorridos. Así mismo se le realizará un recordatorio de 24 horas el cuál nos servirá para obtener su consumo dietético habitual y una valoración de movilidad de sus articulaciones. Se tomará una muestra de sangre (5 mililitros) en ayunas para la determinación en el laboratorio de citocinas, las cuales nos ayudan a saber al grado de inflamación y se le realizaran algunos cuestionarios para obtener información acerca de su estado de salud. Es importante recalcar que durante el estudio, su atención médica y sus demás citas programadas continuarán regularmente.
- Durante la segunda visita se le realizarán nuevamente todas las mediciones mencionadas a excepción de los cuestionarios de su estado de salud. Así mismo se resolverán sus dudas y se escucharán sus comentarios respecto a cómo se ha sentido durante el estudio, cabe resaltar que se le realizarán llamadas telefónicas recurrentes para determinar si existen posibles efectos adversos por las terapias de ejercicio y/o por la dieta en caso que le sea prescrita.
- En la tercera visita finaliza el estudio y se le realizarán nuevamente las mismas mediciones que se determinaron en la primera visita (composición corporal, caminata de 6 minutos, valoración de sus articulaciones, toma de sangre para evaluar citocinas y los cuestionarios de su estado de salud, esto con la finalidad de comparar y evaluar si hubo mejoría después del programa de ejercicio dinámico y la dieta (si es que se le prescribió).

Las intervenciones propuestas que experimentales son: realización del programa de ejercicio dinámico y consumo de la dieta y la realización solo del programa de ejercicio dinámico.

Las intervenciones incluidas en el estudio que son parte de su tratamiento estándar son: Tratamiento farmacológico prescrito por su médico especialista y recomendaciones nutricionales relacionadas a su enfermedad.

Las responsabilidades de los participantes incluyen:

- Durante el estudio, deberá acudir a cada una de las sesiones de ejercicio las cuáles serán los días miércoles y jueves en un horario de 11:00 a.m. a 12:00 p.m. en el Servicio de Fisioterapia de éste Instituto ubicado en el sótano 1 en la Unidad de Paciente Ambulatorio (UPA), así como consumir la dieta prescrita como se le indique (si es que así lo fuera), además de acudir a las tres visitas programas para la obtención de sus datos antes, durante y después del programa de ejercicio dinámico. En caso de no ser así, debe informar la razón por la cual no ha cumplido así como externar

dudas, sugerencias y observaciones de las terapias. Es preciso el que colaboré con sinceridad en cuanto a los datos brindados, ya que de ello depende el éxito o fracaso del estudio.

- Es probable que usted no pueda asistir a alguna visita programada, si así fuera es importante que nos lo haga saber para reprogramar esta visita. Se le proporcionará un número telefónico al cual usted se pueda comunicar en caso de cualquier duda o comentario.

RIESGOS E INCONVENIENTES

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud, se trata de una investigación de riesgo mayor al mínimo.

- El ejercicio a la frecuencia cardíaca señalada representa un riesgo mínimo.
- La medición de composición corporal implica un riesgo mínimo.
- La medición de su peso, estatura y circunferencias de cintura, cadera y brazo implica un riesgo mínimo.
- La medición de su movilidad articular representa un riesgo mínimo.
- La caminata de 6 minutos será monitoreada por los investigadores por si surgen molestias durante su realización.
- La toma de sangre (en total durante el estudio 15 mililitros) implica un riesgo mayor al mínimo ya que puede producir dolor, una sensación de desmayo, inflamación de la vena, contusión o sangrado en el sitio de la punción. También existe una muy ligera posibilidad de infección en el sitio en donde se hace la punción con la aguja.
- Si se le prescribió la dieta puede que presente intolerancia a algún alimento o a alguna combinación de estos, si es así se sustituirán o eliminarán según sea el caso.
- La aplicación de los cuestionarios no implica riesgo.

BENEFICIOS POTENCIALES

Durante y al final del estudio se espera que usted comience a sentirse mejor en relación a sus principales signos y síntomas; es decir puede que disminuya su fatiga, el dolor y la inflamación en sus articulaciones así como la mejora en la realización de sus actividades cotidianas. Además sus hábitos de alimentación pueden verse beneficiados. Todo esto encaminado para mejorar su capacidad funcional y física con el afán de que realice sus actividades diarias sin ningún problema. Es necesario resaltar que todo lo que se va a explorar durante el estudio surge como parte de una hipótesis y no un beneficio como tal.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se realizará ningún cobro o pago por su participación en la investigación.

COMPENSACION

Si durante el estudio surge algún malestar o inconveniente por las terapias de ejercicio, se

dispondrá a brindarle apoyo inmediato necesario (Especialista, Nutriólogo o Fisioterapeuta) para resolver dichas molestias según sea el caso.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es totalmente voluntaria. La decisión de participar o no en el estudio solo le corresponde a usted. Inclusive, si decide participar y posteriormente por algún motivo no puede concluir el estudio, usted es libre de retirarse en cualquier momento. Además, cualquiera que sea el caso, su decisión no afectara de ningún modo la atención futura brindada por el INCMNSZ.

El tratamiento médico estándar que seguirá llevando es el prescrito por su médico especialista el cual consiste principalmente la toma de Glucocorticoides, Antipalúdicos, Metrotexato, Sulfasalazina o una terapia combinada de estos.

En caso de no seguir en el estudio se le recomienda que pueda realizar una terapia física de su agrado aunado a una dieta equilibrada como el consumo diario de granos enteros, consumo de frutas y verduras, consumo de aceite de oliva como grasa principal para la preparación de sus alimentos, productos bajos o libres de grasa, preferir el consumo de carnes blancas, nueces y leguminosas.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Al terminar el estudio se le podrá recomendar que siga con las terapias físicas que se le brindaron en el Servicio de Fisioterapia así como el seguir consumiendo con regularidad los alimentos prescritos (si es que se le dio la dieta) sólo en el caso de tener los efectos positivos esperados. Podrá comunicarse con la **Dra. Lilia Castillo Martínez** al teléfono **54870900 ext. 2193 ó 2234** o con el **M en C Juan Antonio Pineda Juárez** al teléfono Ext. 5981 ó 5982 ó 5983 para brindarle información extra acerca de las terapias recibidas en la investigación.

El investigador puede dar por terminada su participación en el estudio previo a su finalización si la obtención de la información es errónea o insuficiente, el estudio puede ser terminado en forma prematura si se presentan errores graves con la conducta general del estudio, fallas durante el éste, si se encuentra información externa al estudio que muestra evidencia de encontrar diferencia en la eficacia entre los tratamientos en etapas tempranas de la conducción del estudio, así como la consideración ética de que los pacientes no deberían estar expuestos a un tratamiento que sea inseguro, e inferior o inefectivo. Si usted termina su participación en el estudio como procedimiento únicamente le pedimos notifique al investigador principal o a los investigadores que participan en el estudio para no establecer contactos posteriores por nuestra parte.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es **VOLUNTARIA**. Si usted decide no participar, no afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador pueden excluirlo del estudio si usted decide en no continuar en el estudio.

El estudio puede ser terminado en forma prematura: si la mayoría de los pacientes presentan eventos adversos o un apego deficiente a las terapias prescritas respectivamente.

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son: Se le volverá a realizar todas las mediaciones correspondientes antes de abandonar el estudio.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

El Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética que supervisa este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice re contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con la **Dra. Lilia Castillo Martínez en el INCMNSZ al teléfono 54870900 Ext. 2193 ó 2234 o con el M en C Juan Antonio Pineda Juárez al teléfono 54-87-09-00 Ext. 5981 ó 5982 ó 5983.**

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto **Dra. Lilia Castillo Martínez en el INCMNSZ al teléfono 548-70-90-00 Ext. 2193 ó 2234 ó con el M en C Juan Antonio Pineda Juárez al teléfono 54-87-09-00 Ext.5981 ó 5982 ó 5983.**

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (**Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54-87-09-00 ext. 6101**).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

- Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.
- Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (muestras de sangre) para ser utilizadas en éste estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.
- Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.
- Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios <u>al grupo de investigadores</u> , sus representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en donde se pueda considerar al fármaco en estudio para la aprobación de su comercialización?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. Si aplica ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del **paciente:** Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio,

Effect of a Dynamic Exercise Program in Combination With Mediterranean Diet on Quality of Life in Women With Rheumatoid Arthritis

José Manuel García-Morales, BSc,* Mariel Lozada-Mellado, MSc,† Andrea Hinojosa-Azaola, MD, MSc,‡ Luis Llorente, MD,‡ Midori Ogata-Medel, BSc,† Juan Antonio Pineda-Juárez, MSc,§ Jorge Alcocer-Varela, MD, PhD,‡ Rocio Cervantes-Gaytán, BSc,* and Lilia Castillo-Martínez, PhD†

Objective: To assess the effect of a dynamic exercise program (DEP) in combination with a Mediterranean diet (MD) on health-related quality of life in women with rheumatoid arthritis (RA).

Method: A randomized clinical trial including 144 women with RA diagnosis was performed. Patients were randomized into 4 groups: (1) MD + DEP (n = 36), (2) DEP (n = 37), (3) MD (n = 40), and (4) control (n = 31). All patients received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. Health-related quality of life was assessed with 36-item Short Form Health Survey v2 (0–100 score) and disability with Health Assessment Questionnaire Disability Index at enrollment and after 24 weeks. Between-groups comparisons of the change in the quality of life scores from baseline to follow-up were performed using analysis of covariance in which baseline-to-follow-up was the dependent variable, and the intervention group was the independent variable.

Results: All patients had low disease activity at the time of enrollment, with a mean 28-joint Disease Activity Score of less than 3.2. Patients who were included in the MD + DEP and DEP groups showed 15 points of increase in health-related quality of life global punctuation versus 3.5 in the MD group and –4.6 in the control group ($p = 0.01$). Also the scores in the physical component after 24 weeks of intervention in the MD + DEP group improved (15.5), in the DEP group (12) and MD group as well (5.1), whereas the control group showed a decrease of the score (–1.7) ($p = 0.03$ between groups).

Conclusions: The combination of MD + DEP could improve the quality of life in RA patients with low disease activity receiving conventional disease-modifying antirheumatic drugs.

Key Words: Disability Index, dynamic exercise, Mediterranean diet, quality of life, rheumatoid arthritis

(*J Clin Rheumatol* 2020;26: S116–S122)

Rheumatoid arthritis (RA) may lead to adverse outcomes such as joint function impairment, deformities, muscle shortening, and neurological deficits that affect the patient's performance in

daily life activities.^{1,2} Also, pain, stiffness, and inflammation in association with musculoskeletal deficits and cardiovascular complications cause direct impact on the patient's health-related quality of life (HRQoL).^{1–4}

Recently, the patient's perspective on the impact of the disease has been increasingly recognized, leading to the development of patient-related outcome measures and the routine evaluation of the quality of life in clinical trials.⁵

Exercise and diet interventions have proven to be critical factors associated to a decrease in the risk of developing cardiovascular complications. Therefore, the implementation of these interventions has gradually increased in the management of RA patients.⁶ Nonpharmacological interventions, such as diet and exercise, have shown improvement in HRQoL. For example, Skökdám et al.⁷ described that patients with active RA receiving a Mediterranean diet (MD) during 2 weeks showed a decrease in disease activity measured by the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) of 0.56 ($p < 0.001$), in disability assessed by the Health Assessment Questionnaire (HAQ) of 0.15 ($p = 0.02$), and an increase in the 36-item Short Form Health Survey (SF-36) vitality dimension of 11.3 ($p = 0.018$), compared with patients receiving a typical Western diet.⁷

On the other hand, evidence suggests that in patients with RA exercise exerts a decrease in the levels of proinflammatory (interleukin 6 [IL-6], IL-1 α , tumor necrosis factor α) and an increase in the anti-inflammatory (IL-10) markers in plasma, improving symptoms and physical performance.^{8–11} Therefore, exercise has been implemented as a strategy in the treatment of RA patients, aiming to relieve pain and decrease the inflammatory process and to restore articular movement and muscle activity, preventing the onset of new deformities and promoting physical, mental, and social well-being and consequently improving HRQoL.¹²

Few studies have addressed the combined effects of the nonpharmacological interventions in RA patients.

The present study aimed to assess the individual and combined effects of a MD plus a dynamic exercise program (DEP) on HRQoL in women with RA.

PATIENTS AND METHODS

Study Patients

The present study comprised a randomized controlled clinical trial that included 144 patients from the Immunology and Rheumatology Clinic at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, a tertiary care center in Mexico City, Mexico. Women older than 18 years, with a confirmed diagnosis of RA according to the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2010 classification criteria,¹ and functional class I–III in accordance with American College of Rheumatology,¹³ were included. Patients were excluded if they

From the *Physiotherapy Service and †Departments of Clinical Nutrition and ‡Immunology and Rheumatology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; and §Research Coordination, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México, México.

The authors declare no conflict of interest.

CONACYT sponsored the scholarship for J.A.P.-J. and M.L.-M. during their PhD course study and through the Research Project Grant 00000000261652. The sponsor did not have any role in study design; collection, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the paper for publication.

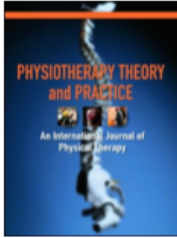
Correspondence: Lilia Castillo-Martínez, PhD, Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, CP 14080 México City, México. E-mail: cam7125@gmail.com.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citation appears in the printed text and is provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.jclinrheum.com).

Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 1076-1608

DOI: 10.1097/RHU.0000000000001064




Changes in hand grip strength and body weight after a dynamic exercise program and Mediterranean diet in women with rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial


Juan A. Pineda-Juárez , Mariel Lozada-Mellado , Andrea Hinojosa-Azaola , José M. García-Morales , Midori Ogata-Medel , Luis Llorente , Jorge Alcocer-Varela , Arturo Orea-Tejeda , Eduardo Martín-Nares & Lilia Castillo-Martínez

To cite this article: Juan A. Pineda-Juárez , Mariel Lozada-Mellado , Andrea Hinojosa-Azaola , José M. García-Morales , Midori Ogata-Medel , Luis Llorente , Jorge Alcocer-Varela , Arturo Orea-Tejeda , Eduardo Martín-Nares & Lilia Castillo-Martínez (2020): Changes in hand grip strength and body weight after a dynamic exercise program and Mediterranean diet in women with rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial, *Physiotherapy Theory and Practice*, DOI: 10.1080/09593985.2020.1777605

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/09593985.2020.1777605>

 Published online: 11 Jun 2020.

 [Submit your article to this journal](#)

 Article views: 10

 [View related articles](#)

 [View Crossmark data](#)



Comparison of the Impacts of a Dynamic Exercise Program vs. a Mediterranean Diet on Serum Cytokine Concentrations in Women With Rheumatoid Arthritis. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial

OPEN ACCESS

Edited by:

Clelia Madeddu,
University of Cagliari, Italy

Reviewed by:

Jeanette Thom,
University of New South Wales,
Australia
Panagiotis Athanassiou,
St. Paul's Hospital, Greece

***Correspondence:**

Lilia Castillo-Martínez
cam7125@gmail.com

Specialty section:

This article was submitted to
Clinical Nutrition,
a section of the journal
Frontiers in Nutrition

Received: 13 December 2021

Accepted: 23 March 2022

Published: 25 April 2022

Citation:

Lozada-Mellado M, Llorente L,
Hinojosa-Azaola A,
García-Morales JM, Ogata-Medel M,
Alcocer-Varela J, Pineda-Juárez JA
and Castillo-Martínez L (2022)
Comparison of the Impacts of a
Dynamic Exercise Program vs.
a Mediterranean Diet on Serum
Cytokine Concentrations in Women
With Rheumatoid Arthritis.
A Secondary Analysis of a
Randomized Clinical Trial.
Front. Nutr. 9:834824.
doi: 10.3389/fnut.2022.834824

**Maríel Lozada-Mellado^{1,2}, Luis Llorente³, Andrea Hinojosa-Azaola³,
José M. García-Morales¹, Midori Ogata-Medel¹, Jorge Alcocer-Varela³,
Juan A. Pineda-Juárez⁴ and Lilia Castillo-Martínez^{1,2*}**

¹ Clinical Nutrition Service, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico,

² Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Mexico City, Mexico, ³ Department of Immunology and Rheumatology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico, ⁴ Research Coordination, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Mexico City, Mexico

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is a disease characterized by a chronic inflammatory state. High pro-inflammatory cytokine levels are associated with disease activity. Exercise and the Mediterranean diet (MD) exert anti-inflammatory effects; however, their impacts on inflammation in RA patients remains unknown. This study aimed to compare the effects of six-months of dynamic exercise program (DEP) vs. MD on pro- and anti-inflammatory cytokine serum concentrations.

Methods: Secondary analysis of a randomized clinical trial in which 90 women with RA were randomly assigned to the DEP ($n = 30$), MD ($n = 30$), or control group ($n = 30$). All patients received pharmacological treatment. Serum concentrations of pro-inflammatory (TNF- α , TNF- β , IL-1 β , IL-6 pg/mL) and anti-inflammatory (IL-10, IL-1Ra pg/mL) cytokines were measured at baseline and after 6 months using the Luminex technique.

Results: After 6 months of follow-up, we found an improvement of the median percentages changes concentrations of TNF- α (DEP, -12.3 ; MD, -13.3 ; control, 73.2 ; $p = 0.01$), TNF- β (DEP, -67.4 ; MD, -54.9 ; control, 0 ; $p = 0.04$), and IL-6 (DEP, -19.9 ; MD, -37.7 ; control, 45.5 ; $p = 0.04$) in the DEP and MD groups in comparison with control group. IL-1Ra concentrations increased only in the MD group (13.8) compared to levels in the control group (-31.7), $p = 0.04$. There were no statistically significant differences between DEP and MD groups. Only $n = 27$ participants in the DEP group, $n = 26$ in the MD group, and $n = 21$ in the control group completed the follow-up.